

DERIVATIVE OF SPHINGOSINE

Publication number: JP2001213858

Publication date: 2001-08-07

Inventor: KOBORI TAKEO; SUGIMOTO KIKUO; AIDA KENICHI;
TAGUCHI MINORU

Applicant: SAGAMI CHEM RES CT; TAISHO PHARMA CO LTD

Classification:

- **International:** C07D295/12; A61K31/17; A61K31/192; A61K31/235;
A61K31/27; A61K31/275; A61K31/41; A61K31/416;
A61K31/4164; A61K31/426; A61K31/433;
A61K31/4402; A61K31/4406; A61K31/4409;
A61K31/4418; A61K31/47; A61K31/4965;
A61K31/5375; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/10;
A61P13/12; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/28;
A61P29/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00;
C07C271/12; C07C271/16; C07C271/18; C07C271/20;
C07C271/22; C07C271/28; C07C275/20; C07C275/42;
C07C311/53; C07C323/43; C07D213/36; C07D213/75;
C07D215/38; C07D231/56; C07D233/64; C07D241/20;
C07D257/04; C07D277/20; C07D277/48; C07D285/135;
C07D295/00; A61K31/17; A61K31/185; A61K31/21;
A61K31/275; A61K31/41; A61K31/416; A61K31/4164;
A61K31/426; A61K31/433; A61K31/4402;
A61K31/4406; A61K31/4409; A61K31/4418;
A61K31/47; A61K31/4965; A61K31/5375; A61P3/00;
A61P9/00; A61P13/00; A61P25/00; A61P29/00;
A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07C271/00;
C07C275/00; C07C311/00; C07C323/00; C07D213/00;
C07D215/00; C07D231/00; C07D233/00; C07D241/00;
C07D257/00; C07D277/00; C07D285/00; (IPC1-7):
C07C271/12; A61K31/17; A61K31/192; A61K31/235;
A61K31/27; A61K31/275; A61K31/41; A61K31/416;
A61K31/4164; A61K31/426; A61K31/433; A61K31/4402;
A61K31/4406; A61K31/4409; A61K31/47; A61K31/4965;
A61K31/5375; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/10;
A61P13/12; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/28;
A61P29/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00;
C07C271/16; C07C271/18; C07C271/20; C07C271/22;
C07C271/28; C07C275/20; C07C275/42; C07C311/53;
C07C323/43; C07D213/36; C07D213/75; C07D215/38;
C07D231/56; C07D233/64; C07D241/20; C07D257/04;
C07D277/48; C07D285/135; C07D295/12

- **European:**

Application number: JP20000355117 20001122

Priority number(s): JP20000355117 20001122; JP19990332165 19991124

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2001213858

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new compound having a sphingomyelinase antagonism.

SOLUTION: This compound is a derivative of sphingosine or its pharmaceutically permissible salt expressed by general formula I [R1 is H, a 2-20C alkanoyl, benzoyl or the like, R2 is H, a 1-8C alkyl, -(CH₂)_nR₅ (R₅ is hydroxyl, an amino, a pyridyl, a pyrazyl, a morpholinyl, a thiazolyl, a tetrazolyl or the

like, n is an integer of 0-5) or SO_mR₆ (R₆ is phenyl or a substituted phenyl substituted with a halogen, a 1-5C alkyl, hydroxyl, an amino, an ureide group or the like, m is 0, 1 or 2.), Z is NR₇ (R₇ is H, hydroxyl or a 1-5C alkyl), Y is oxygen or NR₈ (R₈ is H or hydroxyl or a 1-5C alkyl), W is oxygen or sulfur, k is an integer of 1-20].

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-213858
(P2001-213858A)

(43)公開日 平成13年8月7日(2001.8.7)

| | | | |
|---------------------------|------|---------------|------------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード*(参考) |
| C 07 C 271/12 | | C 07 C 271/12 | |
| A 61 K 31/17 | | A 61 K 31/17 | |
| 31/192 | | 31/192 | |
| 31/235 | | 31/235 | |
| 31/27 | | 31/27 | |

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 31 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------|-----------------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願2000-355117(P2000-355117) | (71)出願人 | 000173762 財団法人相模中央化学研究所 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 |
| (22)出願日 | 平成12年11月22日(2000.11.22) | (71)出願人 | 000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平11-332165 | (72)発明者 | 小堀 武夫 千葉県印旛郡印旛村美瀬1-8-7 |
| (32)優先日 | 平成11年11月24日(1999.11.24) | (72)発明者 | 杉本 貴久男 神奈川県津久井郡藤野町佐野川1780 |
| (33)優先権主張国 | 日本 (J P) | (74)代理人 | 100074114 弁理士 北川 富造 |

最終頁に続く

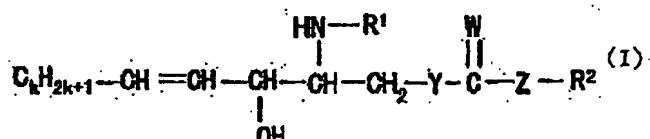
(54)【発明の名称】スフィンゴシン誘導体

(57)【要約】(修正有)

【課題】スフィンゴミエリナーゼ阻害作用を有する新

規な化合物を提供する。

【解決手段】一般式 I

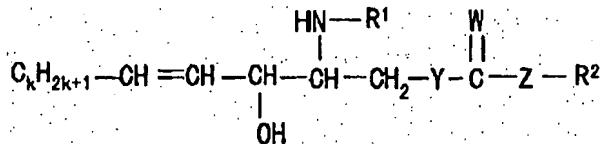


[R¹は水素、C₂₋₂₀アルカノイル基、ベンゾイル基等であり、R²は水素、C₁₋₈アルキル基、-(CH₂)_nR⁵(R⁵は水酸基、アミノ基、ピリジル基、ピラジル基、モルホリニル基、チアゾリル基、テトラゾリル基、等であり、nは0~5の整数である。)で示される基又は-SO_mR⁶(R⁶はフェニル基又は「ハログン、C₁₋₅アルキル基、水酸基、アミノ基、ウレイド基等で置換された

フェニル基であり、mは0、1又は2である。)で示される基であり、ZはNR⁷(R⁷は水素、水酸基又はC₁₋₆アルキル基)であり、Yは酸素又はNR⁸(R⁸は水素、水酸基又はC₁₋₅アルキル基)であり、Wは酸素又は硫黄であり、kは1~20の整数である。]で表わされるスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)



[式中、 R^1 は水素原子、 C_{2-20} アルカノイル基、ベンゾイル基、「ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{2-5} アルカノイル基、カルボキシル基、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基、アミノ基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、 C_{2-5} アルカノイルアミノ基、 C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換された C_{1-5} アルキル基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又は C_{1-5} アルキルチオ基」で置換されたベンゾイル基、 C_{4-8} シクロアルキルカルボニル基、 C_{2-20} アルコキシカルボニル基、式 $-\text{COC(R}^3\text{)}_2\text{NH R}^4$ (式中、 R^3 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基であり、 R^4 は水素原子又は C_{2-5} アルコキシカルボニル基である。) で示される基又は式 $-\text{COCO}_2\text{R}^3$ (式中、 R^3 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基である。) で示される基であり、 R^2 は水素原子、 C_{1-8} アルキル基、式 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ (式中、 R^5 は水酸基、アミノ基、 C_{1-5} アルキル基の1～3個で置換されたアミノ基、カルボキシル基、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニル基、カルバモイルオキシ基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニルオキシ基、フェニル基、「ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{2-5} アルカノイル基、カルボキシル基、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基、アミノ基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、 C_{2-5} アルカノイルアミノ基、 C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換された C_{1-5} アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又は C_{1-5} アルキルチオ基」で置換されたフェニル基であり、 m は0、1又は2である。) で示される基であり、 W は水素原子又は硫黄原子であり、 k は1～20の整数である。] で表わされるスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【化1】

基、ハロゲン原子の1～5個で置換された C_{1-5} アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又は C_{1-5} アルキルチオ基で置換されたフェニル基であり、 m は0、1又は2である。) で示される基であり、 Z は NR^7 (ここで、 R^7 は水素原子、水酸基又は C_{1-5} アルキル基である。) であり、 Y は酸素原子又は NR^8 (R^8 は水素原子、水酸基又は C_{1-5} アルキル基である。) であり、 W は酸素原子又は硫黄原子であり、 k は1～20の整数である。] で表わされるスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 一般式 (1)において、 R^1 がイソブチリル基又はピバロイル基であり、 Y が酸素原子であり、 Z が NH であり、 k が13である請求項1に記載のスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】 一般式 (1)において、 R^1 がイソブチリル基又はピバロイル基であり、 Y 及び Z が NH であり、 k が13である請求項1に記載のスフィンゴシン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、中性スフィンゴミエリナーゼを阻害することにより各種医薬として有用な新規スフィンゴシン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 スフィンゴミエリナーゼは主に細胞膜に存在するスフィンゴ脂質の一つであるスフィンゴミエリンを基質として、セラミドとホスホコリンに分解する酵素であり、その活性発現の至適pHから酸性タイプと中性タイプとに大別される。酸性タイプがリソゾームに局在するのに対し、中性タイプは細胞膜あるいは細胞質に存在するが、両タイプ共にスフィンゴミエリンの代謝によるセラミドの生成に関与していると考えられている。

【0003】 スフィンゴミエリナーゼにより生成されるセラミドは脂質セカンドメッセンジャーとしてアポトーシス、細胞増殖、分化等の種々の細胞機能において重要な役割を果たしており、この代謝産生経路はスフィンゴミエリン経路と呼ばれている。

【0004】 スフィンゴミエリナーゼは虚血、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃、抗癌剤あるいは放射線等の各種ストレスにより活性化されることから、これらの化学的・物理的ストレスがその発症・進展の原因である各種病態にス

フィンゴミエリン経路が関与していると考えられる。例えば、脳虚血時にはスフィンゴミエリン経路が活性化されるが、脳神経細胞へのスフィンゴミエリナーゼあるいはセラミドの添加はアポトーシスによる細胞死を引き起こす。また、脳虚血時にはTNF- α やIL-1 β の産生が亢進し、神経細胞死が誘発されるが、TNF- α の可溶化受容体やIL-1 β の受容体拮抗剤は虚血による神経細胞死を抑制する。

【0005】上記脳血管障害以外にも頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン氏病等の脳神経変性疾患に広くTNF- α やIL-1 β の産生亢進が関与している。

【0006】非インスリン依存性糖尿病及び肥満では脂肪細胞でのTNF- α の産生が亢進し、インスリン抵抗性が誘導されるが、これにはTNF- α によるスフィンゴミエリン経路の活性化が関与している。また、IL-1 β はインスリン依存性糖尿病の発症に関与するが、セラミドはIL-1 β と同様の作用を発現する。

【0007】TNF- α 及びIL-1 β は動脈硬化の発症・進展の過程にも関与する。すなわち、TNF- α 及びIL-1 β は血管内皮細胞において接着因子のICAM-1を発現させ、単球の血管内皮細胞への接着や内皮下への遊走を促進する。更に、TNF- α はスフィンゴミエリン経路の活性化を介して血管内皮細胞のアポトーシスを引き起こす。また、スフィンゴミエリン経路の活性化は血管平滑筋でのLDL凝集を促進し病変を形成すると共に、血管平滑筋のアポトーシスを介してブラークを不安定化させる。

【0008】炎症免疫系細胞でのセラミドの生理活性は非常に多彩であり、T細胞及びB細胞の分化・活性化、各種サイトカイン産生、アポトーシスの誘導、炎症性ブ

ロスタグラジンの産生等を介して各種炎症性疾患及び免疫性疾患の発症・進展に深く関与している。また、スフィンゴミエリン経路の活性化にはTNF- α やIL-1 β をはじめ非常に多くの化学的・物理的ストレスが関与することから、これらの病態には多くの細胞系及びシグナル経路が互いに複雑にクロストークしているものと考えられる。

【0009】以上のことから、スフィンゴミエリナーゼに対する特異的な阻害剤は、脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防薬、治療薬として使用できる。

【0010】スフィンゴミエリナーゼ阻害作用を有するスフィンゴシン誘導体として3-O-アルキルスフィンゴミエリンが報告されているが (Mark D. Lister, et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1256, 25)、本発明の化合物と化学構造が異なる。

【0011】

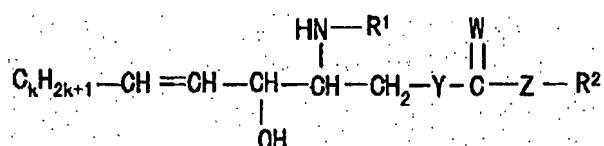
【発明が解決しようとする課題】本発明は、スフィンゴミエリナーゼ阻害作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を達成するために銳意研究を進めた結果、ある種のスフィンゴシン誘導体が中性スフィンゴミエリナーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は一般式(I)

【0013】

【化2】



[式中、R¹は水素原子、C₂₋₂₀アルカノイル基、ベンゾイル基、「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換されたC₁₋₅アルキル基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基又はC₁₋₅アルキルチオ基」で置換されたベンゾイル基、C₄₋₈シクロアルキルカルボニル基、C₂₋₂₀アルコキシカルボニル基、式-COC(R³)₂NHR⁴ (式中、R³は水素原子又はC₁₋₅アルキル基であり、R⁴は水素原子又はC₂₋₅アルコキシカルボニル基である。) で示される基又は式-COCO₂R³ (式中、R³は水素原子

又はC₁₋₅アルキル基である。) で示される基であり、R²は水素原子、C₁₋₈アルキル基、式-(CH₂)_nR⁵ (式中、R⁵は水酸基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1～3個で置換されたアミノ基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニル基、カルバモイルオキシ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニルオキシ基、フェニル基、「ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基、水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₂₋₅アルカノイル基、カルボキシル基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基、アミノ基、C₁₋₅アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン原子の1～5個で置換された

C_{1-5} アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又は C_{1-5} アルキルチオ基」で置換されたフェニル基、ピリジル基、 C_{1-5} アルコキシ基で置換されたピリジル基、ピラジル基、ピロリジル基、ペリジル基、ピペラジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、チアソリル基、チアジアソリル基、テトラソリル基、キノリル基又は1H-インダゾリル基であり、nは0～5の整数である。)で示される基又は式-SO_mR⁶(式中、R⁶はフェニル基又は「ハログン原子、 C_{1-5} アルキル基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{2-5} アルカノイル基、カルボキシル基、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基、アミノ基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノ基、 C_{2-5} アルカノイルアミノ基、 C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ基、ハログン原子の1～5個で置換された C_{1-5} アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ウレイド基、 C_{1-5} アルキル基の1若しくは2個で置換されたウレイド基、メルカプト基又は C_{1-5} アルキルチオ基」で置換されたフェニル基であり、mは0、1又は2である。)で示される基であり、ZはNR⁷(ここで、R⁷は水素原子、水酸基又は C_{1-5} アルキル基である。)であり、Yは酸素原子又はNR⁸(R⁸は水素原子、水酸基又は C_{1-5} アルキル基である。)であり、Wは酸素原子又は硫黄原子であり、kは1～20の整数である。]で表わされるスフィンギン誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【0014】本発明において、 C_{2-20} アルカノイル基とは炭素原子数2～20の直鎖又は分岐鎖状のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロパノイル基、イソプロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ミリスチリル基、ステアリル基などを挙げることができる。

【0015】 C_{2-5} アルカノイル基とは前記のうち炭素原子数が2～5のものを意味する。

【0016】 C_{4-8} シクロアルキルカルボニル基とは炭素原子数4～8のシクロアルキルカルボニル基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロヘキシカルボニル基、シクロヘキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0017】 C_{2-5} アルコキシカルボニル基とは炭素原子数2～5の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0018】 C_{1-20} アルキル基とは炭素原子数1～20の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル

基、オクチル基、ノニル基、デシル基、トリデシル基、ノナデシル基などを挙げることができる。

【0019】 C_{1-8} アルキル基とは前記のうち炭素原子数1～8のものを意味し、 C_{1-5} アルキル基とは前記のうち炭素原子数1～5のものを意味する。

【0020】 C_{1-5} アルキル基の1～3個で置換されたアミノ基とはアミノ基の窒素原子が C_{1-5} アルキル基で置換されていることを意味し、3個置換されているとは4級塩であることを意味する。

【0021】 C_{2-5} アルカノイルアミノ基とはアミノ基の窒素原子が C_{2-5} アルカノイル基の1個で置換されていることを意味し、例えばアセチルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基などを挙げることができる。

【0022】 C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ基とはアミノ基の窒素原子が C_{2-5} アルコキシカルボニル基の1個で置換されていることを意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基などを挙げることができる。

【0023】ハログン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。ハログン原子の1～5個で置換された C_{1-5} アルキル基とは前記ハログン原子で置換された炭素原子数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばトリフルオロメチルなどを挙げることができる。

【0024】 C_{1-5} アルコキシ基とは炭素原子数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ヘプトキシ基などを挙げることができる。

【0025】 C_{1-5} アルキルチオ基とは炭素原子数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ベンチルチオ基、ヘキシルチオなどを挙げることができる。

【0026】水酸基の保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基等のアシリル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジルジメチルシリル基等の三置換シリル基；テトラヒドロピラニルオキシ基、メトキシメチル基等のアセタール型保護基などを挙げることができる。

【0027】なお、一つの一般式中に複数の同一記号で表される置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なっていても良い。

【0028】薬学的に許容される塩類とは、酸あるいはアルカリ付加塩を示す。この場合使用する酸又はアルカリに特に制限はないが、酸としては塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸などを挙げることができ、アルカリとしてはナトリウム、カリウム等の金属イオン、アルキルアンモニウムなどのアンモニウムイオンなどを

挙げることができる。

【0029】本発明の化合物は単一の光学活性体であつても、あるいは立体異性体の混合物であつてもよい。

【0030】本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従つて製造することができる。

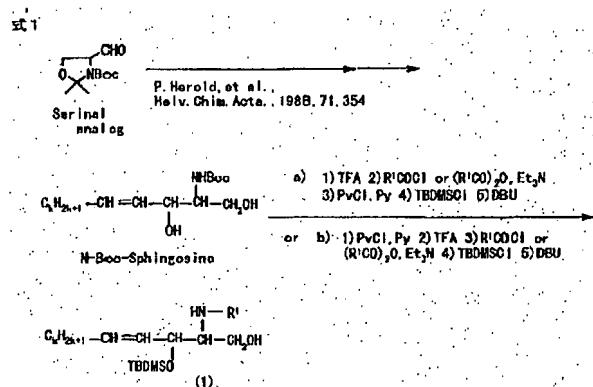
【0031】以下、本明細書中では、Bocはtert-ブトキカルボニル基、TFAはトリフルオロ酢酸、Pyはピバロイル基、DBUは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン、TCFはクロロギ酸トリクロロメチル、TBDMSはtert-ブチルジメチルシリル基、WSC·HClは1-エチル-

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、HOBrは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、それぞれ表わすことがある。

【0032】まず、合成原料であるN-Boc-スフィンゴシンは、P. Heroldらの方法 (Helv. Chim. Acta., 1988, 71, 354) に従いセリナルより合成し、次いで式1に示した方法により、中間化合物(1)を合成することができる。

【0033】

【化3】

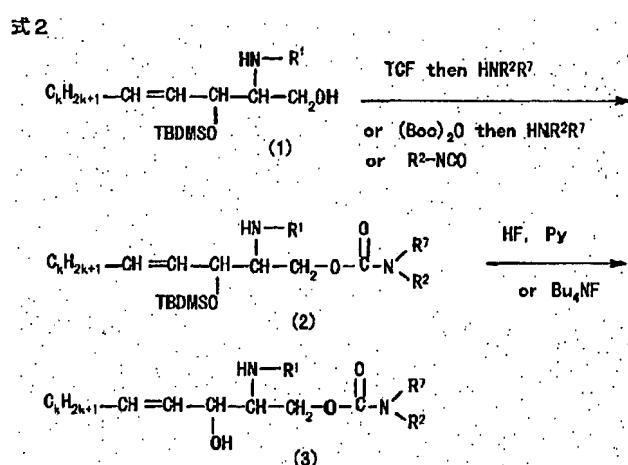


一般式(1)の化合物において、Y及びWが酸素原子でありZが NR^7 である化合物(3)は、式2に示した方法により製造することができる。すなわち、化合物(1)を、塩基存在下クロロギ酸トリクロロメチルあるいは二炭酸ジ-tert-ブチルで処理した後、対応するアミン化合物と反応させることにより、化合物(2)を得ることができる。また、中間体(1)を対応するイソシアネートと反応させることにより、化合物(2)を得ることもできる。更

に、化合物(2)をフッ化水素酸あるいはフッ化テトラブチルアンモニウムにより脱シリル化することにより化合物(3)を得ることができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0034】

【化4】



一般式(1)の化合物において、YがNHでありWが酸素原子でありZが NR^7 である化合物(7)は、式4に示した方法により製造することができる。すなわち、化合物(1)を、ジメチルスルホキシド中、三酸化硫黄ピリジン錯体及びトリエチルアミンで酸化しアルdehyド体とした後、ヒドロキシルアミン及び無水酢酸と順次反応させ、

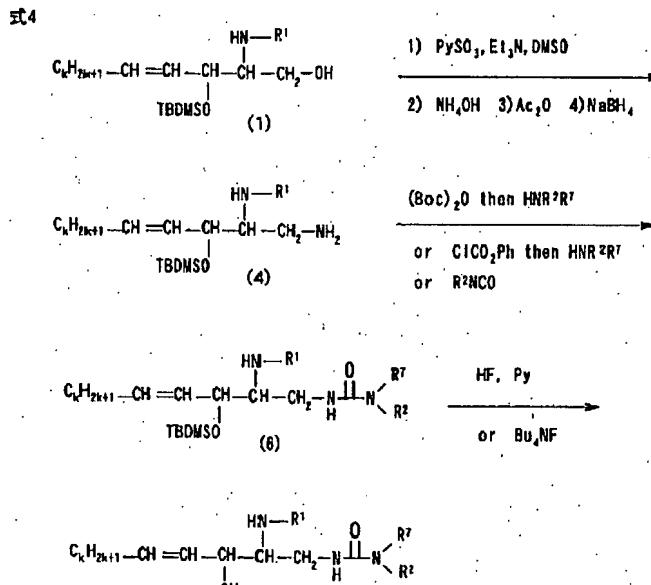
生成したアセトキシミン体を水素化ホウ素ナトリウムにより還元しアミン化合物(4)へ変換した。なお、式3においては水酸基の保護基としてTBDMSを用いた例を示しているが、前述の他の保護基を用いることにより、あるいは慣用の条件で脱保護することにより、他のアミン化合物を製造することができる。次いで化合物

(4)を、クロロギ酸フェニルあるいは二炭酸ジ-tert-ブチルで処理した後、対応するアミン化合物と反応させることにより、化合物(6)を得ることができる。また、化合物(4)を対応するイソシアネートと反応させることにより、化合物(6)を得ることもできる。更に、化合物(6)

を脱シリル化することにより化合物(7)を得ることができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0035】

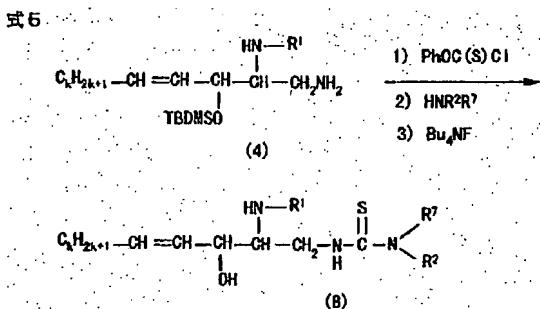
【化5】



一般式(1)の化合物において、YがNHでありWが硫黄原子でありZがNR⁷である化合物(8)は、式5に示した方法により製造することができる。すなわち、化合物(4)を、クロロチオノギ酸フェニルと反応後、対応するアミン化合物と反応させるか、あるいは対応するイソチオシアネートと反応させ、更に脱シリル化することにより化合物(8)を得ることができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0036】

【化6】

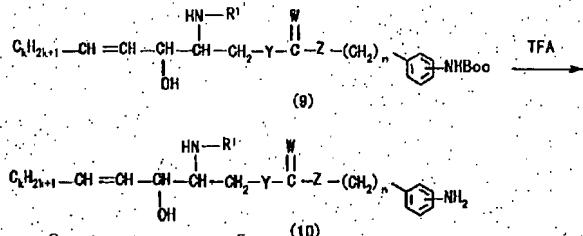


一般式(1)の化合物において、R²が式-(CH₂)_nR⁵(R⁵はアミノ基又はC₂₋₅アルカノイルアミノ基で置換されたフェニル基)で示される基である化合物(10)及び化合物(11)は、式6に示した方法により製造することができる。すなわち、前記式2~5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(9)をトリフルオロ酢酸によりBocを除去して化合物(10)を得る。アセチルアミノ基とする場合は、更に無水酢酸と反応させることによって化合物(11)へ変換することができる。これら反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0037】

【化7】

式6



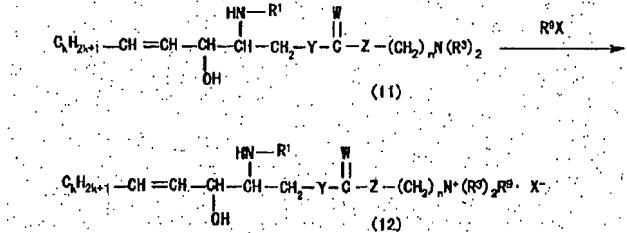
一般式(I)の化合物において、R²が式-(CH₂)_nR⁵(R⁵は4級アミン)で示される基である化合物(13)は、式7に示した方法により製造することができる。すなわち、前記式2~5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(12)を対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより、化合物(13)を得ることができる。

この反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0038】

【化8】

式7



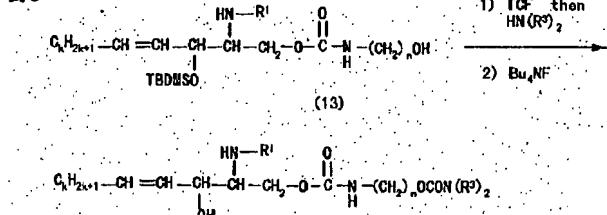
(式中、R⁹はC_{1~5}アルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。) 一般式(I)の化合物において、R²が式-(CH₂)_nR⁵(R⁵はカルバモイルオキシ基又はC_{1~5}アルキル基の1若しくは2個で置換されたアミノカルボニルオキシ基)で示される基である化合物(15)は、式8で示した方法で製造することができる。すなわち、前記式2~5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(1

4)をクロロギ酸トリクロロメチルで処理した後、対応するアミン化合物と反応させ、更に脱シリル化することにより化合物(15)を得ることができる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0039】

【化9】

式8



一般式(I)の化合物において、R²が式-(CH₂)_nR⁵(R⁵はカルボキシル基又はカルボキシル基で置換されたフェニル基)で示される基である化合物(17)は、式9で示したように、前記式2~5で示されるいずれかの方法で得られた化合物(16)をエステルを加水分解する通常の方法により加水分解し得ることができる。

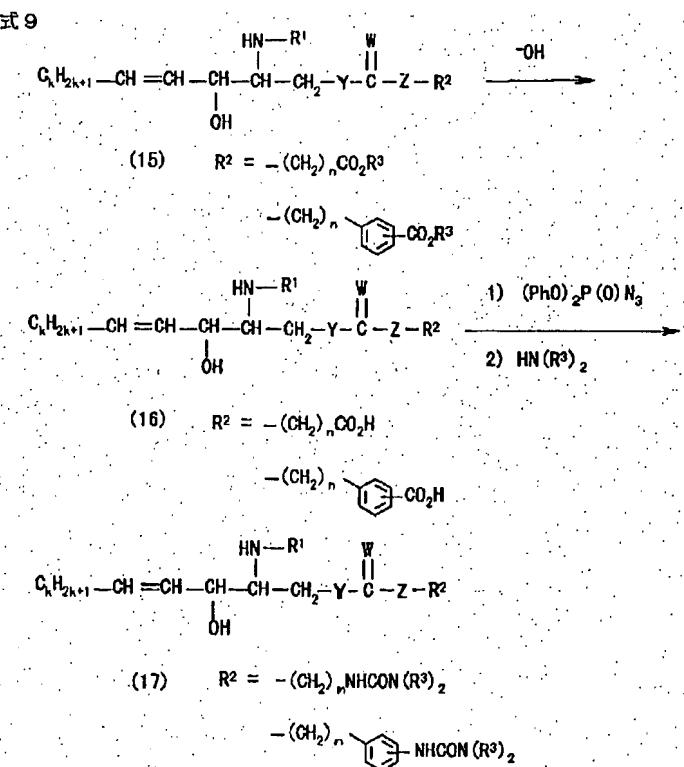
【0040】更に、化合物(17)をジフェニルリン酸アジ

ドで処理した後、対応するアミン化合物と反応させることにより化合物(18)を得ることができる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0041】

【化10】

式9



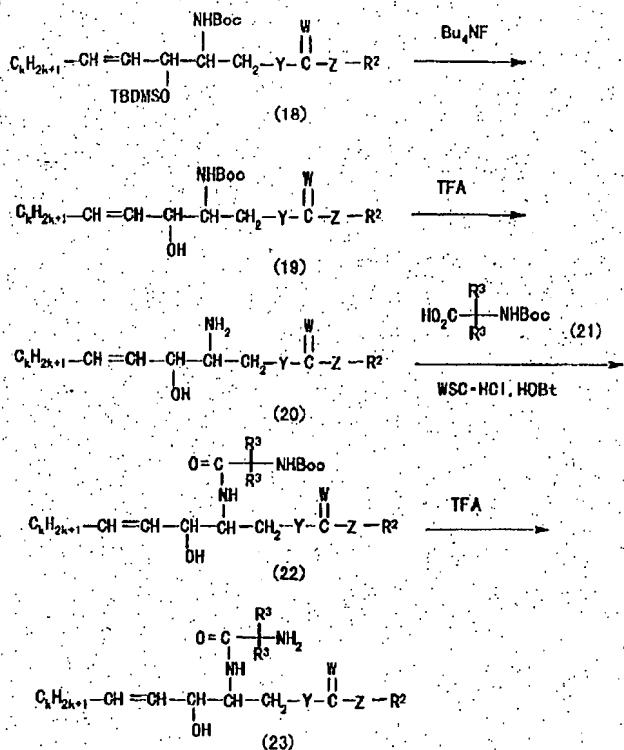
式10に示したように、N-Boc-スフィンゴシンより導かれる化合物(19)を脱シリル化することにより化合物(20)を得ることができる。次いで、ここで得られた化合物(20)をトリフルオロ酢酸で処理し、化合物(21)を得ることができる。更に、化合物(21)とアミノ酸誘導体(22)とを縮合することにより、化合物(23)を得ることができ

る。化合物(23)はトリフルオロ酢酸で処理され、化合物(24)へ変換されることができる。これらの反応での試薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0042】

【化11】

式10



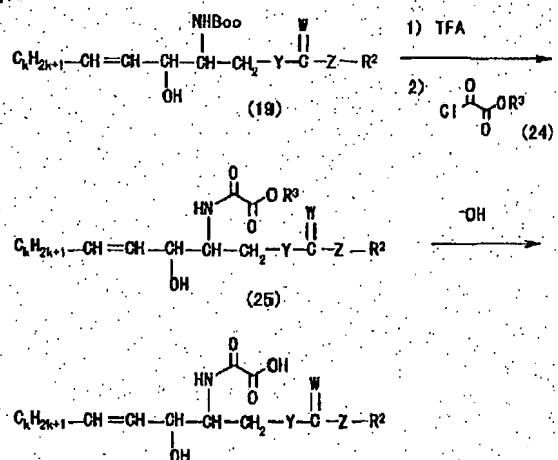
また、式11に示したように、化合物(21)を化合物(27)のハライドと反応させることにより、化合物(25)を得ることができる。更に、化合物(25)を加水分解することにより、化合物(26)へ変換できる。これらの反応での試

薬、時間、温度及び溶媒等の反応条件は、通常用いられる条件で行うことができる。

【0043】

【化12】

式11



【発明の効果】本発明の新規スフィンゴシン誘導体は、(26)として使用できる。
 脳出血や脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、老人性痴呆、アルツハイマー病やパーキンソン氏病等の脳神経変性疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症性疾患、免疫性疾患、ガン、腎疾患及び心疾患に対する予防薬、治療薬として使用できる。

【0044】

【実施例】以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本

発明を更に詳細に説明する。

【0045】2-N-(tert-ブトキカルボニル)-D-エリスロ-スフィンゴシンは文献記載の方法に準じて製造した (P. Herold, et al., Helv. Chim. Acta., 1988, 71, 354)。

【0046】また、以下に記す¹H-NMRスペクトル値は、200 MHzで測定した(特に記載がない場合)。

参考例1

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(5.6g, 14mmol)のジクロロメタン(60ml)溶液へ、-20°C冷却下トリフルオロ酢酸(12ml)を滴下し、3時間かけて室温まで昇温した。溶媒を留去し、残留物に含水メタノール(水:メタノール=12ml:200ml)、次いで炭酸カリウム(3.8g)を加えた後、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、D-エリスロ-スフィンゴシン(5.5g)を得た。

【0047】ここで得られた化合物をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(5.1ml, 37mmol)を加え、次いで塩化ピバロイル(1.8ml, 15mmol)を滴下した。同温度下1時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(3.4g)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm) : 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.08-1.47(m, 22H), 1.21(s, 9H), 1.95-2.13(m, 2H), 2.83-3.07(m, 2H), 3.69(m, 1H), 3.78-4.02(m, 2H), 4.29(m, 1H), 5.51(dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.77(dt, J=15.4, 6.9Hz, 1H), 6.42(d, J=6.8Hz, 1H)

【0048】参考例2

参考例1で得られた化合物(0.90g, 2.3mmol)をピリジン(8ml)に溶かし、-10°C冷却下、塩化ピバロイル(0.35ml)を滴下し、同温度下3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N, 1-O-ジピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.90g)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm) : 0.88(t, J=6.9Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.20(s, 9H), 1.23-1.42(m, 22H), 1.99-2.10(m, 2H), 3.09(bs, 1H), 4.14(dd, J=3.9, 11.4Hz, 1H), 4.17(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.34(dd, J=7.0, 11.4Hz, 1H), 5.46(ddt, J=6.6, 15.4, 1.3Hz, 1H), 5.75(ddt, J=0.9, 15.4, 1.3Hz, 1H), 6.09(d, J=7.6Hz, 1H)

【0049】参考例3

参考例2で得られた化合物(2.3g, 5.0mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、イミダゾール(2.72g, 10mmol)を加え、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.7g, 18mmol)を加え、60°Cにて17時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N, 1-O-ジピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.8g)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm) : 0.01(s, 3H), 0.04(s, 3H), 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 0.88(s, 9H), 1.15(s, 9H), 1.16(s, 9H), 1.22-1.38(m, 22H), 1.93-2.04(m, 2H), 3.29(dd, J=4.6, 9.0Hz, 1H), 3.63(dd, J=3.6, 9.0Hz, 1H), 3.91(m, 1H), 4.17(dd, J=6.7, 7.4Hz, 1H), 5.42(dd, J=7.4, 15.4Hz, 1H), 5.57

(dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 5.91(d, J=8.6Hz, 1H)

【0050】参考例4

参考例3で得られた生成物(2.8g, 4.8mmol)を無水メタノール(30ml)に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.68g, 4.5mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.2g)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm) : 0.03(s, 3H), 0.06(s, 3H), 0.87(t, J=6.5Hz, 3H), 0.90(s, 9H), 1.02-1.44(m, 22H), 1.15(s, 9H), 1.93-2.11(m, 2H), 3.42(d, J=9.8Hz, 1H), 3.56(dd, d, J=3.0, 9.8, 11.0Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 4.00(dd, J=2.3, 1.10Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 5.44(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.76(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.52(d, J=7.0Hz, 1H)

【0051】参考例5

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.0g, 5.0mmol)をピリジン(20ml)に溶かし、-20°C冷却下、塩化ピバロイル(0.66g, 5.5mmol)を滴下した。反応液を2時間かけて室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.2g)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ(ppm) : 0.88(t, J=6.9Hz, 3H), 1.21(s, 9H), 1.21-1.41(m, 22H), 1.44(s, 9H), 2.00-2.08(m, 2H), 2.33(bs, 1H), 3.94(m, 1H), 4.12(dd, J=4.4, 11.4Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 4.26(dd, J=6.6, 11.4Hz, 1H), 4.80(bd, J=7.8Hz, 1H), 5.49(dd, J=6.8, 15.4Hz, 1H), 5.75(dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H)

【0052】参考例6

トリフルオロ酢酸(14ml)へ氷冷下、参考例5で得られた化合物(2.2g, 4.5mmol)を加え、3時間かけて室温まで昇温した。減圧にて反応液を濃縮した後、エタノールを加え、再び濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(14ml)に溶かし、氷冷下トリエチルアミン(1.4g, 14mmol)を加え、次いでイソ酪酸無水物(0.85g, 5.4mmol)を加え、同温度下1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(14ml)に溶かし、イミダゾール(1.6g, 24mmol)を加え、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.2g, 8.1mmol)を加え、室温で8時間攪拌し、反応液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-1-O-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(2.3g)を得た。

【0053】ここで得られた化合物(2.3g, 4.0mmol)を脱

水メタノール(30ml)に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.92g, 6.4mmol)を加え、室温で28時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(1.9g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (t, J=6.7Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H),

1.08-1.44 (m, 22H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.01 (dd, J=3.0, 11.3Hz, 1H), 4.42 (dd, J=2.9, 6.0Hz, 1H), 5.44 (dd, J=6.2, 15.4Hz, 1H), 5.71 (dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.4Hz, 1H)

【0054】以下の実施例1から実施例104で製造した本発明の化合物を以下の表に示した。

【0055】

【表1】

表1

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W | HN—R ¹ | W |
|-----|----|----------------|----------------|---|-----|---|---|----|
| | | | | | | | C _k H _{2k+1} —CH=CH—CH—CH—CH ₂ —Y—C—Z—R ² | OH |
| 1 | 13 | tBuCO | H | O | NH | O | | |
| 2 | 13 | tBuCO | OH | O | NH, | O | | |
| 3 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 4 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 5 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 6 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 7 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 8 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 9 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 10 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 11 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 12 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 13 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |
| 14 | 13 | tBuCO | | O | NH | O | | |

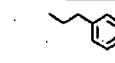
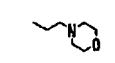
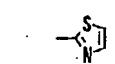
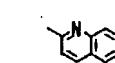
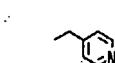
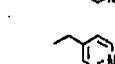
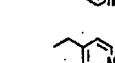
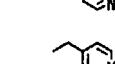
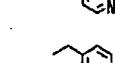
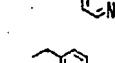
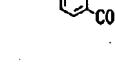
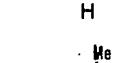
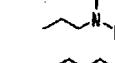
【表2】

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W |
|-----|----|----------------|----------------|---|----|---|
| 15 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 16 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 17 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 18 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 19 | 13 | PhCO | | O | NH | O |
| 20 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 21 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 22 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 23 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 24 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 25 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 26 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 27 | 13 | tBuCO | | O | NH | O |
| 28 | 13 | iPrCO | H | O | NH | O |
| 29 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 30 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |

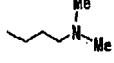
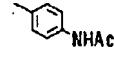
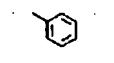
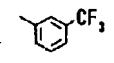
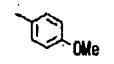
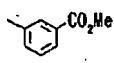
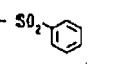
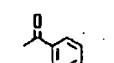
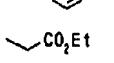
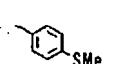
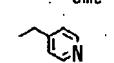
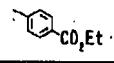
【表3】

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W |
|-----|----|----------------|----------------|---|----|---|
| 31 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 32 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 33 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 34 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 35 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 36 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 37 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 38 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 39 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 40 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 41 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 42 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 43 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 44 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 45 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |
| 46 | 13 | iPrCO | | O | NH | O |

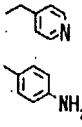
【表4】

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W |
|-----|----|------------------------------------|---|---|-----|---|
| 47 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 48 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 49 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 50 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 51 | 13 | iPrCO |  | O | NOH | O |
| 52 | 1 | C ₁₃ H ₂₇ CO |  | O | NH | O |
| 53 | 6 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 54 | 6 | C ₁₇ H ₃₅ CO |  | O | NH | O |
| 55 | 10 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 56 | 10 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 57 | 10 | iPrCO | H | O | NH | O |
| 58 | 10 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 59 | 15 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 60 | 15 | tBuCO | H | O | NH | O |
| 61 | 13 | C ₁₇ H ₃₅ CO |  | O | NH | O |
| 62 | 13 | MeCO | H | O | NH | O |

【表5】

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W |
|-----|----|----------------|---|----|-----|---|
| 63 | 13 | tBuCO |  | O | NMe | O |
| 64 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 65 | 13 | iPrCO | Me | O | NH | O |
| 66 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 67 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 68 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 69 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 70 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 71 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 72 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 73 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 75 | 13 | tBuCO |  | NH | NH | O |
| 76 | 13 | tBuCO | H | NH | NH | O |
| 77 | 13 | tBuCO | Me | NH | NH | O |
| 78 | 13 | tBuCO |  | NH | NH | O |

【表 6】

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W |
|-----|----|----------------|---|----|----|---|
| 79 | 13 | tBuCO |  | NH | NH | S |
| 80 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 81 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 82 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 83 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 84 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 85 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 86 | 13 | tBuCO |  | O | NH | O |
| 87 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 88 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 89 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 90 | 13 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 91 | 10 | iPrCO |  | O | NH | O |
| 92 | 13 | tBuCO |  | NH | NH | O |
| 93 | 13 | tBuCO |  | NH | NH | O |
| 94 | 13 | Boc | H | O | NH | O |

【表7】

| 実施例 | k | R ¹ | R ² | Y | Z | W |
|-----|----|----------------|----------------|---|----|---|
| 95 | 13 | Boc | | O | NH | O |
| 96 | 13 | H | H | O | NH | O |
| 97 | 13 | H | | O | NH | O |
| 98 | 13 | H | | O | NH | O |
| 99 | 13 | | | O | NH | O |
| 100 | 13 | | | O | NH | O |
| 101 | 13 | | | O | NH | O |
| 102 | 13 | | | O | NH | O |
| 103 | 13 | | | O | NH | O |
| 104 | 13 | | | O | NH | O |

実施例 1

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(99mg, 0.2mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶かしピリジン(142mg, 1.8mmol)を加え、-78°Cに冷却した。この溶液にクロロギ酸トリクロロメチル(22μl, 0.3mmol)を滴下した後、1時間かけて-15°Cまで昇温した。この反応液に、25%アンモニア水(2ml)を滴下し、3時間かけて15°Cまで昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-カルバモイル-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(72mg)を得た。

【0056】ここで得られた化合物(72mg, 0.13mmol)をピリジン(6ml)に溶かし、氷冷下2%フッ化水素酸のアセトニトリル(34ml)溶液を加えた後、室温で7日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、次いで酢酸エチルで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-カルバモイル-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(51mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.6Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.21-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 3.34(d, J=5.1Hz, 1H), 4.10(dd, J=3.8, 11.8Hz, 1H), 4.14(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.41(dd, J=7.6, 11.7Hz, 1H), 4.74(bs, 2H), 5.45(dd, J=6.7, 15.4Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 6.29(d, J=7.5Hz, 1H)

MS(SIMS) m/e : 427(M+H)⁺ C₂₄H₄₄N₂O₄(426)

【0057】実施例 2～6 3

実施例1の方法と同様にして実施例2～6 3の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを以下に示す。実施例2の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.8Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.20-1.43(m, 22H), 2.04(m, 2H), 2.71(d, J=4.5Hz, 1H), 4.19(d, J=5.3Hz, 1H), 4.24(m, 1H), 4.30(dd, J=3.6, 1.5Hz, 1H), 4.43(dd, J=7.8, 11.6Hz, 1H), 5.47(dd, J=6.6, 5.4Hz, 1H), 5.76(dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 6.05(bs, 1H), 6.21(d, J=7.8Hz, 1H), 7.19(bs, 1H)

MS(SIMS)m/e : 505 (M+Na)⁺ C₂₈H₄₈O₄(504)

【0058】実施例3の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=7.0Hz, 3H), 1.17(s, 9H), 1.20-1.42(m, 22H), 1.90-2.08(m, 4H), 2.93(s, 6H), 3.16-3.34(m, 4H), 4.14(m, 2H), 4.30(m, 1H), 5.44(dd, J=6.7, 15.3Hz, 1H), 5.77(dt, J=15.3, 6.7Hz, 1H), 6.05(m, 1H), 6.32(d, J=8.0Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e : 512 (M+H)⁺ C₂₉H₅₇N₃O₄(511)

【0059】実施例4の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.6Hz, 1H), 1.20(s, 9H), 1.22-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 2.82(s, 6H), 3.14(m, 2H), 3.45(m, 1H), 3.57(m, 1H), 4.12-4.34(m, 2H), 5.49(dd, J=6.4, 15.3Hz, 1H), 5.78(dt, J=15.3, 6.7Hz, 1H), 5.92(m, 1H), 6.47(d, J=7.6Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e : 498 (M+H)⁺ C₂₈H₅₅N₃O₄(497)

【0060】実施例5の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.01

(d, J=6. 4Hz, 12H), 1. 18(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 02
(m, 2H), 2. 58(m, 2H), 3. 01(m, 2H), 3. 15(m, 2H), 3. 78(m, 1
H), 4. 01-4. 26(m, 3H), 4. 42(dt, J=6. 7, 11. 8Hz, 1H), 5. 44(d
d, J=6. 6, 15. 4Hz, 1H), 5. 72(dt, J=15. 3, 6. 7Hz, 1H)
MS (SIMS) m/e : 554 (M+H)⁺ C₃₂H₆₃N₃O₄ (553)

【O O 6 1】実施例 6 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 9Hz, 3H), 0. 92
(s, 9H), 1. 19(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 1. 41(m, 2H), 2. 02
(m, 2H), 3. 05-3. 25(m, 2H), 3. 68(d, J=5. 5Hz, 1H), 3. 95-4. 3
0(m, 3H), 4. 42(dd, J=7. 4, 11. 7Hz, 1H), 4. 70(m, 1H), 5. 44(d
d, J=6. 5, 15. 4Hz, 1H), 5. 73(dt, J=15. 4, 6. 6Hz, 1H), 6. 41
(d, J=7. 1Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 511 (M+H)⁺ C₃₀H₅₈N₂O₄ (510)

【O O 6 2】実施例 7 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 5Hz, 3H), 1. 17
(s, 9H), 1. 20-1. 42(m, 22H), 2. 02(m, 2H), 3. 19(m, 1H), 4. 19
(m, 1H), 4. 22-4. 32(m, 2H), 4. 52(dd, J=8. 0, 12. 7Hz, 1H), 5.
49(dd, J=6. 7, 15. 4Hz, 1H), 5. 76(dt, J=15. 3, 6. 8Hz, 1H), 6.
22(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 02(m, 1H), 7. 70(m, 1H), 7. 94(m, 1H),
8. 13(bs, 1H), 8. 27(m, 1H)

MS (SIMS) m/e : 504 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄ (503)

【O O 6 3】実施例 8 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 8Hz, 3H), 1. 18
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 04(m, 2H), 4. 21(m, 1H), 4. 27
-4. 35(m, 2H), 4. 52(dd, J=8. 2, 12. 4Hz, 1H), 5. 50(dd, J=6.
7, 15. 4Hz, 1H), 5. 78(dt, J=15. 4, 6. 5Hz, 1H), 6. 17(d, J=7. 8
Hz, 1H), 7. 45(bs, 1H), 8. 22(m, 1H), 8. 32(m, 1H), 9. 29(m, 1
H)

MS (SIMS) m/e : 505 (M+H)⁺ C₂₈H₄₈N₃O₄ (504)

【O O 6 4】実施例 9 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 17
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 03(m, 2H), 4. 15-4. 40(m, 3
H), 4. 50(dd, J=7. 5, 10. 9Hz, 1H), 5. 49(dd, J=6. 5, 15. 4Hz, 1
H), 5. 78(dt, J=15. 4, 6. 6Hz, 1H), 6. 19(d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 3
5(d, J=6. 3Hz, 1H), 7. 48(s, 1H), 8. 47(d, J=6. 3Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 504 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄ (503)

【O O 6 5】実施例 10 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 17
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 03(m, 2H), 3. 91(s, 3H), 4. 12
-4. 33(m, 3H), 4. 50(dd, J=4. 7, 12. 4Hz, 1H), 5. 47(dd, J=6.
5, 15. 4Hz, 1H), 5. 75(dt, J=15. 4, 6. 7Hz, 1H), 6. 25(br, J=6.
2Hz, 1H), 6. 73(d, J=8. 9Hz, 1H), 6. 78(bs, 1H), 7. 75(bs, 1
H), 8. 09(bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 534 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄ (533)

【O O 6 6】実施例 11 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 7Hz, 3H), 1. 18
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 03(m, 2H), 2. 82(d, J=4. 1Hz,
1H), 4. 27(m, 2H), 4. 43(dd, J=2. 6, 11. 2Hz, 1H), 4. 62(dd, J=
3. 6, 11. 1Hz, 1H), 5. 54(J=6. 3, 15. 3Hz, 1H), 5. 78(dt, J=15.
4, 6. 7Hz, 1H), 6. 47(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 77(s, 1H), 12. 2(bs,

1H)

MS (SIMS) m/e : 511 (M+H)⁺ C₂₆H₄₆N₄O₄S (510)

【O O 6 7】実施例 12 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 8Hz, 3H), 1. 18
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 03(m, 2H), 3. 12(d, J=3. 1Hz,
1H), 4. 20(m, 1H), 4. 22(dd, J=3. 9, 11. 8Hz, 1H), 4. 31(m, 1
H), 4. 53(dd, J=7. 7, 11. 7Hz, 1H), 5. 49(dd, J=6. 6, 15. 4Hz, 1
H), 5. 77(dt, J=15. 3, 6. 7Hz, 1H), 6. 28(d, J=7. 2Hz, 1H), 6. 9
3(bs, 1H), 7. 30(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 45(d, J=8. 9Hz, 1H), 7. 8
6(bs, 1H), 8. 03(s, 1H), 10. 1(bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 543 (M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₄O₄ (542)

【O O 6 8】実施例 13 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 6Hz, 3H), 1. 16
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 01(m, 2H), 4. 12(m, 2H), 4. 19
(m, 1H), 4. 43-4. 54(m, 3H), 5. 45(dd, J=6. 7, 15. 4Hz, 1H), 5.
72(dt, J=15. 4, 6. 7Hz, 1H), 5. 96(m, 1H), 6. 36(d, J=7. 1Hz, 1
H), 7. 18-7. 30(m, 2H), 7. 68(m, 1H), 8. 55(m, 1H)

MS (SIMS) m/e : 518 (M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₄ (517)

【O O 6 9】実施例 14 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 7Hz, 3H), 1. 15
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 02(m, 2H), 4. 13(m, 2H), 4. 21
(m, 1H), 4. 38(m, 2H), 4. 43(dd, J=7. 7, 11. 6Hz, 1H), 5. 38(m,
1H), 5. 45(dd, J=6. 7, 15. 4Hz, 1H), 5. 73(dt, J=15. 4, 6. 7Hz,
1H), 6. 28(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 29(m, 1H), 7. 65(m, 1H), 8. 55
(m, 2H)

MS (SIMS) m/e : 518 (M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₄ (517)

【O O 7 0】実施例 15 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 5Hz, 3H), 1. 15
(s, 9H), 1. 20-1. 44(m, 22H), 2. 02(m, 2H), 3. 72(m, 1H), 4. 13
-4. 17(m, 3H), 4. 34-4. 48(m, 3H), 5. 45(dd, J=6. 6, 15. 4Hz, 1
H), 5. 74(dt, J=15. 3, 6. 6Hz, 1H), 6. 29(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 2
0(m, 2H), 8. 57(m, 2H)

MS (SIMS) m/e : 518 (M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₄ (517)

【O O 7 1】実施例 16 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 6Hz, 3H), 1. 17
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 01(m, 2H), 2. 97(m, 2H), 3. 61
(m, 2H), 4. 06(m, 2H), 4. 16(m, 1H), 4. 42(dd, J=7. 3, 11. 9Hz,
1H), 5. 43(dd, J=6. 6, 15. 3Hz, 1H), 5. 71(dt, J=15. 4, 6. 6Hz,
1H), 6. 39(d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 16(m, 2H), 7. 62(m, 1H), 8. 53
(m, 1H)

MS (SIMS) m/e : 532 (M+H)⁺ C₃₁H₅₃N₃O₄ (531)

【O O 7 2】実施例 17 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 7Hz, 3H), 1. 20
(s, 9H), 1. 20-1. 40(m, 22H), 2. 03(m, 2H), 2. 82(m, 2H), 3. 37
(m, 1H), 3. 52(m, 1H), 4. 10-4. 37(m, 4H), 5. 40(bs, 1H), 5. 47
(dd, J=6. 6, 15. 4Hz, 1H), 5. 74(dt, J=15. 6, 6. 3Hz, 1H), 6. 37
(d, J=7. 0Hz, 1H), 6. 83(s, 1H), 7. 59(s, 1H)

MS (SIMS) m/e : 521 (M+H)⁺ C₂₉H₅₂N₄O₄ (520)

【O O 7 3】実施例 18 の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 86(t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 07

-1.42(m, 22H), 1.15(s, 9H), 1.87-2.10(m, 4H), 3.02-3.23
(m, 3H), 4.00(t, J=6.8Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 3H), 4.37(dd,
J=7.0, 10.9Hz, 1H), 5.44(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.62-5.8
2(m, 2H), 6.32(d, J=7.4Hz, 1H), 6.92(bs, 1H), 7.03(bs, 1
H), 7.03(bs, 1H), 7.52(bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 535 (M+H)⁺ C₃₀H₅₄N₄O₄ (534)

【0074】実施例19の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.81(t, J=6.5Hz, 3
H), 0.96-1.40(m, 22H), 1.84-2.08(m, 2H), 4.02-4.50(m, 6
H), 5.45(dd, J=6.4, 15.5Hz, 1H), 5.71(dt, J=15.5, 6.3Hz, 1
H), 7.08(d, J=5.4Hz, 2H), 7.22-7.53(m, 2H), 7.71(d, J=6.9
Hz, 2H), 8.28(d, J=5.4Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 538 (M+H)⁺ C₃₂H₄₇N₃O₄ (537)

【0075】実施例20の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.6Hz, 3H), 1.16
(s, 9H), 1.22-1.40(m, 22H), 2.02(m, 2H), 3.56(bs, 1H), 4.1
1(m, 2H), 4.20(m, 1H), 4.36(m, 2H), 4.45(dd, J=7.6, 11.8H
z, 1H), 5.16(m, 1H), 5.44(dd, J=6.6, 15.3Hz, 1H), 5.72(dt,
J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.37(d, J=7.0Hz, 1H), 7.26-7.40(m, 5
H)

MS (SIMS) m/e : 517 (M+H)⁺ C₃₁H₅₂N₂O₄ (516)

【0076】実施例21の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.17
(s, 9H), 1.22-1.40(m, 22H), 2.02(m, 2H), 2.94(s, 6H), 3.69
(d, J=5.1Hz, 1H), 4.08(m, 2H), 4.19(m, 1H), 4.25(m, 2H), 4.
45(dd, J=7.4, 11.9Hz, 1H), 5.00(m, 1H), 5.44(dd, J=6.7, 1
5.4Hz, 1H), 5.71(dt, J=15.3, 6.5Hz, 1H), 6.40(d, J=7.0Hz,
1H), 6.69(d, J=8.5Hz, 2H), 7.14(d, J=8.5Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 582 (M+Na)⁺ C₃₃H₅₇N₃O₄ (559)

【0077】実施例22の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.13
-1.44(m, 22H), 1.17(s, 9H), 1.19-2.11(m, 2H), 3.15-3.43
(m, 2H), 3.35(bs, 1H), 3.60-3.82(m, 2H), 4.06-4.36(m, 4
H), 5.44(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.62(t, J=5.7Hz, 1H), 5.7
3(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.34(d, J=5.8Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 471 (M+H)⁺ C₂₆H₅₀N₂O₅ (471)

【0078】実施例23の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.19
(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 1.72(m, 2H), 2.03(m, 2H), 2.25
(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.39(dd, J=5.0, 16.1Hz, 1H), 3.71(m,
2H), 4.06-4.16(m, 3H), 4.39(dd, J=7.6, 11.8Hz, 1H), 5.12
(bs, 1H), 5.45(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.73(dt, J=15.3, 6.
8Hz, 1H), 6.34(d, J=7.2Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 485 (M+H)⁺ C₂₇H₅₂N₂O₅ (484)

【0079】実施例24の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86(t, J=6.4Hz, 3H), 1.06
-1.40(m, 22H), 1.19(s, 9H), 1.40-1.73(m, 4H), 1.92-2.08
(m, 2H), 2.32(t, J=7.0Hz, 2H), 3.07-3.25(m, 2H), 3.66(s, 3
H), 3.76(bs, 1H), 3.96-4.22(m, 3H), 4.40(m, 1H), 5.03(t, J
=5.7Hz, 1H), 5.42(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.70(dt, J=15.

4, 6.5Hz, 1H), 6.38(d, J=6.9Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 541 (M+H)⁺ C₃₀H₅₆N₂O₆ (540)

【0080】実施例25の化合物

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.85(t, J=6.3Hz, 3H), 1.08-1.42(m, 22H), 1.15(s, 9H), 1.19-2.12(m, 2H), 4.16-4.48(m, 4H), 5.46(dd, J=5.5, 15.5Hz, 1H), 5.78(dt, J=15.5, 6.5Hz, 1H), 6.51(bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 495 (M+H)⁺ C₂₅H₄₆N₆O₄ (494)

【0081】実施例26の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.18
(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 2.46(m, 2H), 3.35
(d, J=5.1Hz, 1H), 3.47(m, 2H), 4.06-4.22(m, 3H), 4.36(dd,
J=7.0, 11.7Hz, 1H), 5.35(bs, 1H), 5.41-5.54(m, 2H), 5.68
(bs, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.4Hz, 1H), 6.25(d, J=7.1Hz, 1
H)

MS (SIMS) m/e : 498 (M+H)⁺ C₂₇H₅₁N₃O₅ (497)

【0082】実施例27の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.9Hz, 3H), 1.17
(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 1.75-1.92(m, 2H), 1.94-2.05
(m, 2H), 2.90-3.03(m, 2H), 3.22(bs, 2H), 3.24-3.36(m, 2
H), 3.65(d, J=4.3Hz, 1H), 4.00-4.25(m, 3H), 4.34(m, 1H),
5.44(dd, J=5.5, 15.1Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.1, 5.9Hz, 1H),
6.11(bs, 1H), 6.37(d, J=6.4Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 484 (M+H)⁺ C₂₇H₅₃N₃O₄ (483)

【0083】実施例28の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.4Hz, 3H), 1.15
(d, J=6.9Hz, 6H), 1.15-1.47(m, 22H), 1.93-2.11(m, 2H), 2.
37(m, 1H), 3.21(bs, 1H), 4.04-4.28(m, 3H), 4.42(dd, J=6.
8, 11.1Hz, 1H), 5.01(bs, 2H), 5.45(dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H),
5.73(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.06(d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 413 (M+H)⁺ C₂₃H₄₄N₂O₄ (412)

【0084】実施例29の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.4Hz, 3H), 1.12
-1.45(m, 22H), 1.15(d, J=7.0Hz, 6H), 1.94-2.12(m, 2H), 2.
38(m, 1H), 2.74(bs, 1H), 3.00(d, J=4.5Hz, 1H), 3.15-3.47
(m, 2H), 3.58-3.85(m, 2H), 4.08-4.32(m, 4H), 5.20(bs, 1
H), 5.47(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.75(dt, J=15.4, 6.5Hz, 1
H), 6.09(bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 457 (M+H)⁺ C₂₅H₄₈N₂O₅ (456)

【0085】実施例30の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.14
(d, J=6.9Hz, 6H), 1.18-1.42(m, 22H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.
95-2.10(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.48(bs, 1H), 3.22-3.42(m, 3
H), 3.70(t, J=5.6Hz, 2H), 4.04-4.27(m, 3H), 4.36(dd, J=6.
6, 10.9Hz, 1H), 5.21(bs, 1H), 5.45(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H),
5.73(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.12(d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 471 (M+H)⁺ C₂₆H₅₀N₂O₅ (470)

【0086】実施例31の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.9Hz, 3H), 1.14
(d, J=6.9Hz, 6H), 1.20-1.47(m, 22H), 1.59-1.86(m, 4H), 2.

37 (m, 1H), 2. 98 (m, 1H), 3. 13-3. 31 (m, 2H), 3. 60-3. 75 (m, 2H), 4. 00-4. 26 (m, 3H), 4. 39 (dd, J=7. 1, 9. 3Hz, 1H), 4. 95 (bs, 1H), 5. 46 (dd, J=6. 7, 15. 4Hz, 1H), 5. 75 (dt, J=15. 4, 6. 5Hz, 1H), 6. 12 (d, J=6. 7Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 485 (M+H)⁺ C₂₇H₅₂N₂O₅ (484)

【O O 8 7】実施例3 2の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 08-1. 50 (m, 22H), 1. 97-2. 14 (m, 2H), 2. 30 (s, 3H), 2. 62 (m, 1H), 3. 99 (m, 1H), 4. 22-4. 44 (m, 2H), 4. 98 (m, 1H), 5. 48 (dd, J=8. 3, 15. 3Hz, 1H), 5. 82 (dt, J=15. 3, 6. 6Hz, 1H), 6. 64 (s, 1H), 7. 09 (d, J=8. 8Hz, 2H), 7. 24 (d, J=8. 8Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 503 (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₄ (502)

【O O 8 8】実施例3 3の化合物

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88 (t, J=6. 8Hz, 3H), 1. 13 (d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 14 (d, J=6. 6Hz, 3H), 1. 18-1. 39 (m, 22H), 1. 96-2. 08 (m, 2H), 2. 37 (m, 1H), 3. 08 (bs, 1H), 3. 80 (s, 3H), 4. 11-4. 24 (m, 2H), 4. 24 (m, 1H), 4. 48 (dd, J=7. 3, 11. 6Hz, 1H), 5. 49 (dd, J=7. 9, 15. 4Hz, 1H), 5. 70 (dt, J=15. 4, 6. 7Hz, 1H), 6. 07 (d, J=8. 0Hz, 1H), 6. 63 (m, 1H), 6. 87 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 90 (bs, 1H), 7. 09 (bs, 1H), 7. 20 (m, 1H)

MS (SIMS) m/e : 519 (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₅ (518)

【O O 8 9】実施例3 4の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88 (t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 13 (d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 14 (d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 21-1. 38 (m, 22H), 2. 00-2. 08 (m, 2H), 2. 38 (m, 1H), 3. 25 (bs, 1H), 3. 87 (s, 3H), 4. 11-4. 25 (m, 2H), 4. 28 (m, 1H), 4. 50 (dd, J=7. 0, 11. 7Hz, 1H), 5. 49 (dd, J=6. 7, 15. 4Hz, 1H), 5. 75 (dt, J=15. 4, 6. 7Hz, 1H), 6. 09 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 87 (d, J=8. 0Hz, 1H), 6. 96 (m, 1H), 7. 02 (m, 1H), 7. 30 (m, 1H), 8. 05 (bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 519 (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₅ (518)

【O O 9 0】実施例3 5の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 81 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 02-1. 40 (m, 22H), 1. 04 (d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 06 (d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 87-2. 05 (m, 2H), 2. 32 (m, 1H), 3. 99-4. 36 (m, 4H), 5. 40 (dd, J=6. 2, 15. 4Hz, 1H), 5. 68 (dt, J=15. 4, 6. 6Hz, 1H), 6. 60 (m, 1H), 6. 70 (d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 12 (d, J=8. 7Hz, 2H)

MS (CI) m/e : 505 (M+H)⁺ C₂₉H₄₇N₂O₅ (504)

【O O 9 1】実施例3 6の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 83 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 05 (d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 07 (d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 12-1. 40 (m, 22H), 1. 46 (s, 9H), 1. 90-2. 07 (m, 2H), 2. 33 (m, 1H), 4. 02-4. 38 (m, 4H), 5. 41 (dd, J=6. 1, 15. 4Hz, 1H), 5. 70 (dt, J=15. 4, 6. 6Hz, 1H), 6. 56 (d, J=7. 8Hz, 1H), 6. 90 (bs, 1H), 7. 24 (s, 4H)

MS (SIMS) m/e : 504 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄ (503)

【O O 9 2】実施例3 7の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0. 82 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 04 (d, J=6. 6Hz, 3H), 1. 07 (d, J=6. 6Hz, 3H), 1. 05-1. 41 (m, 22H), 1. 88-2. 08 (m, 2H), 2. 33 (m, 1H), 2. 51 (s, 3H), 4. 05-4. 40 (m, 4H), 5. 42 (dd, J=6. 2, 15. 4Hz, 1H), 5. 71 (dt, J=15. 4, 6. 6Hz, 1H), 6. 58 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 45 (d, J=8. 8Hz, 2H),

7. 86 (d, J=8. 8Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 531 (M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₅ (530)

【O O 9 3】実施例3 8の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0. 84 (t, J=6. 2Hz, 3H), 1. 05 (d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 08 (d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 03-1. 43 (m, 22H), 1. 09-2. 09 (m, 2H), 2. 34 (m, 1H), 4. 07-4. 38 (m, 4H), 5. 43 (dd, J=6. 1, 15. 4Hz, 1H), 5. 73 (dt, J=15. 4, 6. 6Hz, 1H), 6. 49 (d, J=6. 3Hz, 1H), 7. 40-7. 65 (m, 4H)

MS (SIMS) m/e : 514 (M+H)⁺ C₃₀H₄₇N₃O₄ (513)

【O O 9 4】実施例3 9の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 87 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 11 (d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 13 (d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 05-1. 45 (m, 22H), 1. 88-2. 10 (m, 2H), 2. 38 (m, 1H), 2. 86 (bs, 1H), 4. 15-4. 55 (m, 4H), 5. 49 (dt, J=15. 5, 6. 3Hz, 1H), 5. 77 (dd, J=6. 5, 15. 5Hz, 1H), 6. 08 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 59 (d, J=9. 2Hz, 2H), 8. 12 (bs, 1H), 8. 18 (d, J=9. 2Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 534 (M+H)⁺ C₂₉H₄₇N₃O₆ (533)

【O O 9 5】実施例4 0の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 87 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 08-1. 52 (m, 22H), 1. 10 (d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 12 (d, J=6. 8Hz, 3H), 1. 37 (t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 90-2. 11 (m, 2H), 2. 38 (m, 1H), 4. 14-4. 57 (m, 4H), 4. 38 (q, J=7. 1Hz, 2H), 5. 48 (dd, J=6. 3, 1. 5. 5Hz, 1H), 5. 75 (dt, J=15. 5, 6. 6Hz, 1H), 6. 15 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 46 (d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 73 (bs, 1H), 7. 98 (d, J=8. 7Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 561 (M+H)⁺ C₃₂H₅₂N₂O₆ (560)

【O O 9 6】実施例4 1の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 87 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 05 (d, J=6. 7Hz, 6H), 1. 02-1. 47 (m, 22H), 1. 90-2. 10 (m, 2H), 2. 39 (m, 1H), 3. 22 (bs, 1H), 3. 92 (s, 3H), 4. 13-4. 23 (m, 3H), 4. 50 (m, 1H), 5. 50 (dd, J=6. 3, 15. 4Hz, 1H), 5. 74 (dt, J=15. 4, 6. 5Hz, 1H), 6. 05 (d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 06 (m, 1H), 7. 54 (m, 1H), 8. 02 (dd, J=1. 7, 8. 0Hz, 1H), 8. 40 (d, J=8. 4Hz, 1H), 10. 60 (s, 1H)

MS (SIMS) m/e : 547 (M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₆ (546)

【O O 9 7】実施例4 2の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 87 (t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 11 (d, J=6. 8Hz, 6H), 1. 12-1. 48 (m, 22H), 1. 90-2. 12 (m, 2H), 2. 34 (m, 1H), 3. 90-4. 27 (m, 3H), 4. 34 (d, J=5. 8Hz, 2H), 4. 42 (m, 1H), 5. 29 (t, J=5. 8Hz, 1H), 5. 44 (dd, J=6. 3, 15. 5Hz, 1H), 5. 71 (dt, J=15. 5, 6. 7Hz, 1H), 6. 17 (d, J=7. 1Hz, 1H), 7. 16-7. 42 (m, 5H)

MS (CI) m/e 503 : (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₄ (502)

【O O 9 8】実施例4 3の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 87 (t, J=6. 2Hz, 3H), 1. 10 (d, J=6. 8Hz, 6H), 1. 17-1. 48 (m, 22H), 1. 89-2. 11 (m, 2H), 2. 34 (m, 1H), 4. 08-4. 29 (m, 3H), 4. 29-4. 48 (m, 3H), 5. 45 (dd, J=5. 9, 15. 3Hz, 1H), 5. 60 (t, J=5. 9Hz, 1H), 5. 73 (dt, J=15. 3, 6. 7Hz, 1H), 6. 12 (d, J=6. 9Hz, 1H), 7. 19 (d, J=5. 3Hz, 2H), 8. 54 (d, J=5. 3Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 604 (M+H)⁺ C₃₄H₅₇N₃O₆ (603)

【0099】実施例4 4の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.17-1.45 (m, 22H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H), 4.02-4.27 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.43 (d, J=6.2Hz, 2H), 5.31-5.51 (m, 2H), 5.70 (dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.17-7.43 (m, 4H)

MS (CI) m/e : 537 (M+H)⁺ C₃₀H₄₉ClN₂O₄ (536)

【0100】実施例4 5の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.12-1.45 (m, 22H), 1.92-2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.54 (bs, 1H), 4.03-4.26 (m, 3H), 4.29 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.41 (dd, J=6.8, 11.1Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.44 (dd, J=6.2, 15.4Hz, 1H), 5.71 (dt, J=15.4, 6.3Hz, 1H), 6.19 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.14 (s, 4H)

MS (SIMS) m/e : 517 (M+H)⁺ C₃₁H₅₂N₂O₄ (516)

【0101】実施例4 6の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.81 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.02-1.40 (m, 22H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.87-2.05 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.99-4.36 (m, 4H), 5.40 (dd, J=6.2, 15.4Hz, 1H), 5.68 (dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.7Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 561 (M+H)⁺ C₃₂H₅₂N₂O₆ (560)

【0102】実施例4 7の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.08-1.48 (m, 22H), 1.91-2.12 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.80 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.31-3.56 (m, 3H), 3.99-4.26 (m, 3H), 4.38 (dd, J=6.7, 11.2Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.3Hz, 1H), 5.44 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.71 (dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.13 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.10-7.38 (m, 5H)

MS (CI) m/e : 517 (M+H)⁺ C₃₁H₅₂N₂O₄ (516)

【0103】実施例4 8の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.12-1.45 (m, 22H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.20-2.56 (m, 8H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.64-3.79 (m, 4H), 4.01-4.28 (m, 3H), 4.40 (dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.73 (dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 526 (M+H)⁺ C₂₉H₅₅N₃O₅ (525)

【0104】実施例4 9の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.83 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.05-1.45 (m, 22H), 1.85-2.08 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 4.05-4.50 (m, 4H), 5.42 (dd, J=6.3, 15.5Hz, 1H), 5.73 (dt, J=15.5, 6.7Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=3.5Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 496 (M+H)⁺ C₂₆H₄₅N₃O₄S (495)

【0105】実施例5 0の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.00-1.45 (m, 22H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.

35 (m, 1H), 3.05 (bs, 1H), 4.14-4.38 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 5.50 (dd, J=6.2, 15.5Hz, 1H), 5.75 (dt, J=15.5, 6.6Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.15 (s, 2H)

MS (CI) m/e : 540 (M+H)⁺ C₃₂H₄₉N₃O₄ (539)

【0106】実施例5 1の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.18-1.40 (m, 22H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.34 (dd, J=3.2, 11.6Hz, 1H), 4.41 (dd, J=7.6, 11.6Hz, 1H), 4.66 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.75 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.48 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.75 (dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 6.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.7Hz, 2H), 8.43 (d, J=4.7Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 520 (M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₅ (519)

【0107】実施例5 2の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 20H), 1.60 (m, 2H), 1.71 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.17 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.35 (d, J=2.9Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.28 (bd, 1H), 6.38 (bd, 1H), 7.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.3Hz, 1H)

【0108】実施例5 3の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.05-1.50 (m, 22H), 1.90-2.16 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 3.98-4.52 (m, 6H), 5.34-5.60 (m, 2H), 5.73 (dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 6.10 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.5Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 406 (M+H)⁺ C₂₂H₃₅N₃O₄ (405)

【0109】実施例5 4の化合物

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.9Hz, 6H), 1.18-1.40 (m, 34H), 1.53-1.69 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 3.07 (bs, 1H), 4.11-4.20 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 3H), 5.31 (t, J=6.1Hz, 1H), 5.47 (d, d, J=6.6, 15.3Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.3, 6.7Hz, 1H), 6.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.8Hz, 2H), 8.57 (d, J=5.8Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 602 (M+H)⁺ C₃₆H₆₃N₃O₄ (601)

【0110】実施例5 5の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.12-1.47 (m, 16H), 1.90-2.13 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H), 4.04-4.50 (m, 6H), 5.44 (dd, J=6.2, 15.5Hz, 1H), 5.57-5.82 (m, 2H), 6.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.8Hz, 2H), 8.53 (d, J=5.8Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 462 (M+H)⁺ C₂₆H₄₃N₃O₄ (461)

【0111】実施例5 6の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.10-1.46 (m, 16H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.35 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.04-4.27 (m, 3H), 4.31-4.51 (m, 3H), 5.33-5.65 (m, 2H), 5.72 (dt, J=15.2, 6.5Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.1Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 519 (M+H)⁺ C₂₉H₄₆N₂O₆ (518)

【0112】実施例57の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.11-1.46 (m, 16H), 1.94-2.13 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.17 (bs, 1H), 4.06-4.29 (m, 3H), 4.39 (dd, J=6.8, 11.1Hz, 1H), 4.74 (bs, 2H), 5.45 (dd, J=6.5, 15.3Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.3, 6.7Hz, 1H), 6.06 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 371 (M+H)⁺ C₂₀H₃₈N₂O₄ (370)

【0113】実施例58の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.13-1.43 (m, 16H), 1.90-2.08 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.40 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.47 (bs, 1H), 3.24 (m, 2H), 4.00-4.23 (m, 3H), 4.39 (dd, J=6.0, 11.1Hz, 1H), 5.44 (dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.71 (dt, J=15.4, 6.4Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.2Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 442 (M+H)⁺ C₂₄H₄₇N₃O₄ (441)

【0114】実施例59の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.20-1.40 (m, 26H), 2.03 (m, 2H), 3.32 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.10 (dd, J=3.8, 11.9Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.41 (dd, J=7.6, 11.8Hz, 1H), 4.69 (bs, 2H), 5.45 (dd, J=6.7, 15.4Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.3, 6.8Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 455 (M+H)⁺ C₂₆H₅₀N₂O₄ (454)

【0115】実施例60の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.20-1.40 (m, 26H), 2.02 (m, 2H), 3.33 (bs, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.32-4.49 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 5.44 (dd, J=6.7, 15.4Hz, 1H), 5.73 (dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.63 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.55 (m, 2H)

MS (SIMS) m/e : 546 (M+H)⁺ C₃₂H₅₅N₃O₄ (545)

【0116】実施例61の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.6Hz, 6H), 1.08-1.43 (m, 52H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.17 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.98 (bs, 1H), 4.10-4.44 (m, 6H), 5.34 (t, J=6.3Hz, 1H), 5.47 (dd, J=6.6, 15.6Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.6, 6.6Hz, 1H), 6.00 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.5Hz, 2H), 8.57 (d, J=5.5Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 700 (M+H)⁺ C₄₃H₇₇N₃O₄ (699)

【0117】実施例62の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.08-1.45 (m, 22H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.14 (bs, 1H), 4.03-4.28 (m, 3H), 4.34 (dd, J=6.2, 10.6Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 5.47 (dd, J=6.2, 15.4Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.13 (d, J=6.8Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 385 (M+H)⁺ C₂₁H₄₀N₂O₄ (384)

【0118】実施例63の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.20-1.44 (m, 22H), 1.90-2.12 (m, 4H), 2.88 (d, J=4.

4.9Hz, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.96-3.54 (m, 4H), 4.12-4.40 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 5.78 (dt, J=15.2, 6.6Hz, 1H), 6.33 (m, 1H)

MS (SIMS) m/e : 526 (M+H)⁺ C₃₀H₅₉N₃O₄ (525)

【0119】実施例64の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.79 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00-1.40 (m, 22H), 1.84-2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.98-4.35 (m, 4H), 5.38 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.66 (dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.9Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 546 (M+H)⁺ C₃₁H₅₁N₃O₅ (545)

【0120】実施例65

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロースフインゴシン(30mg, 0.062mmol)をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶かし、トリエチルアミン(1滴)及びメチルイソシアナート(90mg, 0.92mmol)を加え、60°Cで6時間攪拌した。反応混合物を減圧にて濃縮後、残留物をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶かし、フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液, 0.80ml)を加え、室温で4時間攪拌した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-メチルアミノカルボニル-2-N-イソブチリル-D-エリスロースフインゴシン(16mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.83 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.08-1.45 (m, 22H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.77 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.58 (bs, 1H), 3.98-4.25 (m, 3H), 4.38 (dd, J=6.8, 11.2Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.44 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.71 (dt, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 6.21 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS (CI) m/e : 427 (M+H)⁺ C₂₄H₄₆N₂O₄ (426)

【0121】実施例66～72

実施例65の方法と同様にして実施例65～71の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例66の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13-1.46 (m, 22H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.17 (bs, 1H), 4.10-4.37 (m, 3H), 4.47 (dd, J=6.8, 10.8Hz, 1H), 5.48 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.75 (dt, J=15.4, 6.9Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.23-7.44 (m, 4H)

MS (CI) m/e : 489 (M+H)⁺ C₂₉H₄₈N₂O₄ (488)

【0122】実施例67の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.05-1.42 (m, 22H), 1.91-2.10 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.16-4.57 (m, 4H), 5.48 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.78 (dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25-7.49 (m, 2H), 7.49-7.65 (m, 2H), 7.72 (bs, 1H)

MS (CI) m/e : 557 (M+H)⁺ C₃₀H₄₇F₃N₂O₄ (556)

【0123】実施例6 8の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.04-1.46 (m, 22H), 1.92-2.12 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.21 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.35 (m, 3H), 4.46 (dd, J=6.7, 10.9Hz, 1H), 5.47 (d d, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.11 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.74-6.94 (m, 2H), 7.14-7.38 (m, 2H)

MS (CI) m/e : 519 (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₅ (518)

【0124】実施例6 9の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.45 (m, 22H), 1.92-2.12 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.00 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.38 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 5.49 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.76 (dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.62-7.81 (m, 2H), 7.98 (s, 1H)

MS (SIMS) m/e : 547 (M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₆ (546)

【0125】実施例7 0の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.06 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.11-1.48 (m, 22H), 1.90-2.12 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 4.08-4.43 (m, 4H), 5.42 (dd, J=5.9, 15.4Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.47-7.71 (m, 3H), 7.95-8.09 (m, 2H)

MS (SIMS) m/e : 575 (M+Na)⁺ C₂₉H₄₈N₂O₆S (552)

【0126】実施例7 1の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.20-1.40 (m, 22H), 2.04 (m, 2H), 3.55 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 5.53 (dd, J=5.9, 15.5Hz, 1H), 5.82 (dt, J=15.6, 6.7Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.31 (s, 1H)

【0127】実施例7 2の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.7Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.20-1.40 (m, 22H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.20 (bs, 1H), 3.39 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.05-4.25 (m, 3H), 4.23 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.45 (dd, J=6.2, 11.1Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.45 (dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.26 (d, J=6.7Hz, 1H)

【0128】実施例7 3

4-(メチルチオ)アニリン(56mg, 0.4mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(109mg, 0.50mmol)を加え、次いでN,N-ジメチルアミノピリジン(49mg, 0.4mmol)を加えた後、室温で30分間攪拌した。この反応液に、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(48mg, 0.10mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。この反応液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[4-(メチルチオ)アニリノカルボニル]-2-N-イソブチリル-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-D-エリスロ-スフィンゴシン(30mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H),

0.87 (t, J=6.7Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.12-1.55 (m, 22H), 1.92-2.12 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.10-4.30 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.41 (dd, J=6.2, 15.5Hz, 1H), 5.67 (dt, J=15.5, 6.7Hz, 1H), 5.85 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H)

【0129】ここで得られた化合物(30mg, 0.046mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(1M溶液として0.5ml)を加え、同温度下5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[4-(メチルチオ)アニリノカルボニル]-2-N-イソブチリル-D-エリスロ-スフィンゴシン(14mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.81 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.90-1.40 (m, 22H), 1.84-2.05 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.95-4.38 (m, 4H), 5.39 (dd, J=6.2, 15.3Hz, 1H), 5.68 (dt, J=15.3, 6.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.6Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 535 (M+H)⁺ C₃₀H₅₀N₂O₄S (534)

【0130】実施例7 5

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ビバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.90mg, 1.8mmol)をジメチルスルホキシド(12ml)とテトラヒドロフラン(12ml)の混合溶媒に溶かし、トリエチルアミン(6ml)を加えた後、氷冷した。この溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(2.84g, 18mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ホルミル-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(アルデヒド体)(0.80g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (t, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.23-1.38 (m, 22H), 2.08 (m, 2H), 4.48-4.57 (m, 2H), 5.67 (dd, J=6.0, 15.4Hz, 1H), 5.89 (dt, J=15.2, 7.0Hz, 1H), 6.52 (d, J=6.1Hz, 1H), 9.71 (s, 1H)

【0131】ここで得られたアルデヒド体(0.86g, 1.8mmol)及び塩酸ヒドロキシルアミン(0.47g, 6.7mmol)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.16g, 9.0mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[(-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ヒドロキシミノメチル-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(ヒドロキシルイミン体)(0.88g)を得た。

【0132】ここで得られたヒドロキシリイミン体(3.18g, 6.2mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶かし、氷冷下、無水酢酸(0.70ml)、ピリジン(0.70ml, 8.7mmol)を順次加え、20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[1-アセトキシイミノメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(アセトキシリイミン体)(2.53g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.01(s, 3H), 0.04(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.88(t, 3H), 1.21(s, 9H), 1.21-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 2.16(s, 3H), 4.40(m, 1H), 4.66(m, 1H), 5.43(dd, J=6.7, 15.5Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 6.34(d, J=7.3Hz, 1H), 7.75(d, J=4.6Hz, 1H)

【0133】ここで得られたアセトキシリイミン体(2.53g, 4.6mmol)のエタノール(200ml)溶液に、モリブデン酸(5.48g, 37.5mmol)を加えた後、-30℃冷却下、水素化ホウ素ナトリウム(4.79g, 127mmol)を加え、0℃まで昇温し、同温度にて48時間攪拌した。反応液に10%アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[1-アミノメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(アミン体)(1.32g)を得た。

【0134】次に、4-ジメチルアミノピリジン(73mg, 0.6mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.15mg, 0.7mmol)を加え、次いで4-ピリジルメチルアミン(65mg, 0.6mmol)を加えた後、室温で30分間攪拌した。この反応液に先の反応で得られたアミン体(99mg, 0.2mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[[3-(4-ピリジルメチル)ウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(ウレイド体)(94mg)を得た。

【0135】ここで得られたウレイド体(93mg, 0.15mmol)をテトラヒドロフラン(1.8ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(1M溶液として1.8ml)を加え、同温度下20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[[3-(4-ピリジルメチル)ウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(94mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.12(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.02(m, 2H), 3.27(dt, J=4.9, 14.4Hz, 1H), 3.50(m, 1H), 3.87(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.35(m, 1H), 5.46(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.58(bs, 1H), 5.64(bs, 1H), 5.73(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.65(d, J=6.4Hz, 1H), 7.19(d, J=4.6Hz), 8.51(bs, 1H)

MS(SIMS)m/e: 517(M+H)⁺ C₃₀H₅₂N₄O₃(516)

【0136】実施例76～78

実施例75の方法と同様にして実施例76～78の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。実施例76の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.88(t, J=7.1Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.04(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.72(bs, 1H), 3.91(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.59(bs, 2H), 5.28(bs, 1H), 5.47(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.75(dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 6.61(bs, 1H)

MS(SIMS)m/e: 426(M+H)⁺ C₂₄H₄₇N₃O₃(425)

【0137】実施例77の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.88(t, J=6.8Hz, 3H), 1.18(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 2.76(d, J=4.9Hz, 1H), 3.25(dt, J=14.4, 4.9Hz, 1H), 3.54(m, 1H), 3.90(m, 1H), 4.02(m, 1H), 4.09(m, 1H), 4.59(bs, 1H), 4.96(t, J=5.9Hz, 1H), 5.47(dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.71(d, J=6.5Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e: 462(M+Na)⁺ C₂₅H₄₉N₃O₃(439)

【0138】実施例78の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.88(t, J=6.8Hz, 3H), 1.18(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 1.37(J=7.1Hz, 3H), 2.01(m, 2H), 3.36(dt, J=14.5, 4.9Hz, 1H), 3.56(m, 1H), 3.94(m, 1H), 4.17(m, 1H), 4.34(m, 2H), 5.50(dd, J=6.4, 15.5Hz, 1H), 5.77(dt, J=15.0, 6.7Hz, 1H), 6.01(bs, 1H), 6.58(d, J=7.2Hz, 1H), 7.45(d, J=8.5Hz, 1H), 7.68(bs, 1H), 7.95(d, J=8.7Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e: 596(M+Na)⁺ C₃₃H₆₅N₃O₅(573)

【0139】実施例79

(1'S, 2'R, 3'E)-N-[1-アミノメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)]-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(アミン体)(99mg, 0.2mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液にピリジン(31mg, 0.4mmol)を加え、-78℃冷却下クロロチオノギ酸フェニル(41μl, 0.3mmol)を滴下後、1時間かけて-20℃まで加温した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(フェノキシチオカルボニルアミノメチル)-3-ヘプタデセニル]ビバルアミド(42mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.09(s, 3H), 0.88(t, J=7.1Hz, 3H), 0.94(s, 9H), 1.22(s, 9H), 1.20-1.43(m, 22H), 2.06(m, 2H), 3.78-3.92(m, 2H), 4.10(m, 1H), 4.34(m, 1H), 5.46(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.76(dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 6.32(d, J=7.7Hz, 1H), 7.04(d, J=7.9Hz, 1H), 7.25(d, J=7.9Hz, 1H), 7.38(d, J=7.9Hz, 1H), 7.89(m, 1H)

【0140】ここで得られた化合物(86mg, 0.14mmol)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶かした後、4-ピリジ

ルメチルアミン(15 μl)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1' S, 2' R, 3' E)-N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[[3-(4-ピリジルメチル)チオウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(チオウレイド体)(61mg)を得た。

【0141】ここで得られたチオウレイド体(60mg, 0.10 mmol)をテトラヒドロフラン(1.1ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液, 1.1ml)を加え、氷冷下6時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1' S, 2' R, 3' E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[[3-(4-ピリジルメチル)チオウレイド]メチル]-3-ヘプタデセニル]ピバルアミド(35mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.15(s, 9H), 1.20-1.43(m, 22H), 2.07(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.90(bs, 1H), 4.23(m, 1H), 4.76(bs, 2H), 5.50(dd, J=6.4, 15.3Hz, 1H), 5.81(dt, J=15.2, 6.9Hz, 1H), 6.44(bs, 1H), 7.26(m, 2H), 8.54(d, J=5.6Hz, 2H)

MS(SIMS)m/e : 533(M+H)⁺ C₃₀H₅₂N₄O₂S(532)

【0142】実施例80

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロースフィンゴシン(40mg, 0.08mmol)をジクロロメタン(1ml)に溶かし、-78°C冷却下ピリジン(66mg, 0.83mmol)を加え、次いでクロロギ酸トリクロロメチル(26mg, 0.13mmol)を加え、1時間かけて-20°Cまで昇温した。この反応液に4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アニリン(87mg, 0.42mmol)を滴下し、1時間かけて室温に昇温した。反応液は室温で13時間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を1M塩酸、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]アミノカルボニル]-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-イソブチリル-D-エリスロースフィンゴシン(25mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s, 3H), 0.30(s, 3H), 0.87(t, J=6.7Hz, 3H), 0.90(s, 9H), 1.09(d, J=6.9Hz, 3H), 1.10(d, J=6.9Hz, 3H), 1.15-1.42(m, 22H), 1.50(s, 9H), 1.92-2.09(m, 2H), 2.30(m, 1H), 4.05-4.28(m, 3H), 4.48(m, 1H), 5.42(dd, J=6.2, 15.4Hz, 1H), 5.67(dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 5.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 6.81(s, 1H), 7.20-7.33(m, 4H)

【0143】ここで得られた化合物(13mg, 0.02mmol)を酢酸エチル(0.7ml)に溶かし、氷冷下4M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.3ml)を加え、同温度下30分間攪拌し

た。反応液は減圧で濃縮し、残留物を薄層クロマトグラフィーで精製し、1-O-[(4-アミノフェニル)アミノカルボニル]-2-N-イソブチリル-D-エリスロースフィンゴシン(8mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃-CD₃CD) δ (ppm) : 0.79(t, J=6.4Hz, 3H), 1.01(d, J=6.8Hz, 3H), 1.02(d, J=6.9Hz, 3H), 1.00-1.40(m, 22H), 1.82-2.10(m, 2H), 2.30(m, 1H), 3.92-4.30(m, 4H), 5.37(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.65(dt, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 6.58(d, J=8.4Hz, 2H), 6.74(bs, 1H), 7.07(d, J=8.4Hz, 2H), 8.20(s, 1H)

MS(SIMS)m/e : 504(M+H)⁺ C₂₉H₄₉N₃O₄(503)

【0144】実施例81

1-O-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロースフィンゴシン(40mg)のクロロホルム(1ml)溶液に、炭酸水素カリウム(0.5g)を加え、次いでヨウ化メチル(0.5ml)を加え、室温で16時間攪拌した。析出物をろ過した後、濃縮し1-O-[[3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロースフィンゴシンヨウ素塩(28mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.6Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.20-1.44(m, 22H), 2.02(m, 2H), 2.13(m, 2H), 3.38(s, 9H), 3.38(m, 1H), 3.56(bs, 1H), 3.84(m, 2H), 4.17(m, 2H), 4.26(m, 1H), 4.31(dd, J=5.6, 11.1Hz, 1H), 5.48(dd, J=6.8, 15.4Hz, 1H), 5.80(dt, J=15.2, 6.8Hz, 1H), 6.25(m, 1H), 6.36(d, J=8.5Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e : 526(M-127)⁺ C₃₀H₆₀IN₃O₄(654)

【0145】実施例82

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロースフィンゴシン(0.20g, 0.4mmol)をジクロロメタン(8ml)に溶かし、-78°Cに冷却した。この溶液に、ピリジン(320μl, 4.0mmol)を加え、次いでクロロギ酸トリクロロメチル(58μl, 0.48mmol)を加え、1時間かけて-20°Cまで昇温した。2-アミノエタノール(340μl, 4.0mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を加えた後、4時間かけて室温まで昇温した。反応液は1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-[(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロースフィンゴシン(0.22g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.00(s, 3H), 0.04(s, 3H), 0.87(t, J=6.7Hz, 3H), 0.90(s, 9H), 1.17(s, 9H), 1.12-1.47(m, 22H), 1.92-2.11(m, 2H), 3.08-3.50(m, 3H), 3.65(m, 1H), 3.78(m, 1H), 4.10-4.35(m, 4H), 5.24(t, J=5.4Hz, 1H), 5.39(dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.66(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.12(m, 1H)

【0146】ここで得られた化合物(80mg, 0.14mmol)をジクロロメタン(3ml)に溶かした後、4-(ジメチルアミ

ノ)ピリジン(17mg, 0.14mmol)を加え、-78°Cに冷却した。この反応液にピリジン(0.1ml)を加え、次いでクロロギ酸トリクロロメチル(20μl, 0.17mmol)を加えた。反応液は1時間かけて-20°Cまで昇温した。反応液に25%アンモニア水(1.4ml)を加え、2時間かけて室温まで戻した。反応液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-[2-(カルバモイルオキシ)エチル]アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(80mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -0.02(s, 3H), 0.01(s, 3H), 0.86(t, J=6.8Hz, 3H), 0.87(s, 9H), 1.14(s, 9H), 1.12-1.44(m, 22H), 1.90-2.08(m, 2H), 3.28-3.52(m, 2H), 4.00-4.26(m, 5H), 4.39(m, 1H), 4.98(bs, 2H), 5.30(t, J=5.6Hz, 1H), 5.38(dd, J=5.6, 15.4Hz, 1H), 5.64(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.09(d, J=7.8Hz, 1H)

【0147】ここで得られた化合物(50mg, 0.08mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、1.1ml)を加え、同温度下2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-[2-(カルバモイルオキシ)エチル]アミノカルボニル]-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(25mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.10-1.42(m, 22H), 1.16(s, 9H), 1.90-2.10(m, 2H), 3.33-3.48(m, 2H), 3.75(m, 1H), 4.00-4.28(m, 5H), 4.39(dd, J=6.9, 1.1Hz, 1H), 5.01(bs, 2H), 5.43(dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.33(d, J=7.3Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 514(M+H)⁺ C₂₇H₅₁N₃O₆ (513)

【0148】実施例83, 84

実施例82の方法と同様にして実施例83及び84の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例83の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.18(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 1.82(m, 2H), 2.02(m, 2H), 3.26(m, 2H), 3.55(d, J=5.3Hz, 1H), 4.03-4.22(m, 5H), 4.41(dd, J=7.5, 11.8Hz, 1H), 4.75(bs, 2H), 5.23(m, 1H), 5.47(dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.73(dt, J=15.3, 6.6Hz, 1H), 6.34(d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 528(M+H)⁺ C₂₈H₅₃N₃O₆ (527)

【0149】実施例84の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.14(d, J=6.9Hz, 6H), 1.18-1.45(m, 22H), 1.72-1.90(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.90(s, 6H), 3.17-3.33(m, 2H), 3.54(d, J=5.1Hz, 1H), 4.00-4.16(m, 3H), 4.16(t, J=5.9

Hz, 2H), 4.42(dd, J=6.4, 11.4Hz, 1H), 5.27(t, J=6.1Hz, 1H), 5.43(dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.41(d, J=7.4Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 542(M+H)⁺ C₂₉H₅₅N₃O₆ (541)

【0150】実施例85

3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.23mg, 0.45mmol)をテトラヒドロフラン(7ml)に溶かし、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(20mg, 0.16mmol)及びイソシアノト酢酸エチル(0.11mg, 0.9mmol)を加え、60°Cにて20時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残留物をテトラヒドロフラン(3ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、3ml)を加え、同温度下1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-(エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.20g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 1.18(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 2.02(m, 2H), 3.39(d, J=5.1Hz, 1H), 3.42(d, J=5.5Hz, 2H), 4.05-4.25(m, 3H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 4.45(dd, J=6.2, 11.1Hz, 1H), 5.31(m, 1H), 5.45(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.74(dt, J=5.4, 6.5Hz, 1H), 6.26(d, J=6.7Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 513(M+H)⁺ C₂₈H₅₂N₂O₆ (512)

【0151】ここで得られた化合物(0.20g, 0.39mmol)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶かした後、2M水酸化ナトリウム水(2.8ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2M塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-O-(カルボキシルメチルアミノカルボニル)-2-N-ピバロイル-D-エリスロ-スフィンゴシン(0.18g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88(t, J=6.9Hz, 3H), 1.18(s, 9H), 1.20-1.40(m, 22H), 2.03(m, 2H), 3.80-4.10(m, 2H), 4.10-4.60(m, 4H), 5.45(dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.76(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 5.76(m, 1H), 6.31(d, J=7.5Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 507(M+Na)⁺ C₂₆H₄₈N₂O₆ (484)

【0152】実施例86～93

実施例85の方法と同様にして実施例86～93の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例86の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(t, J=6.3Hz, 3H), 1.16(s, 9H), 1.18-1.42(m, 22H), 1.42-1.76(m, 4H), 1.93-2.10(m, 2H), 2.35(t, J=6.7Hz, 2H), 3.05-3.24(m, 2H), 3.98-4.27(m, 3H), 4.38(dd, J=7.2, 11.1Hz, 1H), 5.34(t, J=5.6Hz, 1H), 5.42(dd, J=6.2, 15.4Hz, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.43(d, J=7.2Hz, 1H)

MS (SIMS) m/e : 527 (M+H)⁺ C₂₉H₅₄N₂O₆ (526)

【0153】実施例8 7の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.83 (t, J=6.2Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.08-1.50 (m, 22H), 1.90-2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 4.07-4.40 (m, 4H), 5.43 (dd, J=6.3, 15.4Hz, 1H), 5.72 (dt, J=15.4, 6.5Hz, 1H), 6.53 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.7Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 533 (M+H)⁺ C₃₀H₄₈N₂O₆ (532)

【0154】実施例8 8の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.18-1.41 (m, 22H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.48 (dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.76 (dt, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.5, 7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.97 (s, 1H)

MS (SIMS) m/e : 533 (M+H)⁺ C₃₀H₄₉N₂O₆ (532)

【0155】実施例8 9の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.08-1.50 (m, 22H), 1.14 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.88-2.14 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 4.13-4.58 (m, 4H), 5.50 (dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.78 (dt, J=15.4, 6.4Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)

MS (CI) m/e : 533 (M+H)⁺ C₃₀H₄₈N₂O₆ (532)

【0156】実施例9 0の化合物

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.84 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.05-1.43 (m, 22H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.95-4.42 (m, 6H), 5.41 (dd, J=6.1, 15.4Hz, 1H), 5.70 (dt, J=15.4, 6.4Hz, 1H), 6.21 (bs, 1H), 6.44 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 547 (M+H)⁺ C₃₁H₅₀N₂O₆ (546)

【0157】実施例9 1の化合物

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.19-1.40 (m, 16H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 4.07-4.22 (m, 2H), 4.27-4.45 (m, 4H), 5.45 (dd, J=6.5, 15.3Hz, 1H), 5.74 (dt, J=15.3, 6.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 505 (M+H)⁺ C₂₈H₄₄N₂O₆ (504)

【0158】実施例9 2の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.20-1.40 (m, 22H), 2.06 (m, 2H), 3.42-3.66 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.53 (dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.83 (dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H), 6.43 (bs, 1H), 6.57 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.55 (bs, 1H), 12.0 (bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 546 (M+H)⁺ C₃₁H₅₁N₃O₅ (545)

【0159】実施例9 3の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.86 (t, J=6.7Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.20-1.40 (m, 22H), 1.96 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.02 (bs, 1H), 5.39 (dd, J=6.5, 15.4Hz, 1H), 5.59 (dt, J=15.3, 6.7Hz, 1H), 5.65 (bs, 2H), 5.88 (t, J=5.7Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H)

MS (SIMS) m/e : 560 (M+H)⁺ C₃₁H₅₃N₅O₄ (559)

【0160】実施例9 4

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-ピバロイル-D-エリスロースフィンゴシン(参考例5の化合物)(1.2g, 2.5mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(13ml)に溶かし、イミダゾール(1.4g, 20mmol)を加え、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.88g, 5.8mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-D-エリスロースフィンゴシン(1.5g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.87 (t, J=6.6Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.07-1.45 (m, 22H), 1.19 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.93-2.09 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.04-4.30 (m, 3H), 4.64 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.39 (dd, J=6.6, 15.5Hz, 1H), 5.65 (dt, J=15.5, 6.5Hz, 1H)

【0161】ここで得られた化合物(1.3g, 2.2mmol)を脱水メタノール(16ml)に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.50g, 3.3mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-D-エリスロースフィンゴシン(1.1g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.10-1.48 (m, 22H), 1.45 (s, 9H), 1.94-2.10 (m, 2H), 3.00 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 5.34 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.44 (dd, J=6.1, 15.5Hz, 1H), 5.71 (dt, J=15.5, 6.6Hz, 1H)

【0162】ここで得られた化合物(0.15g, 0.29mmol)をジクロロメタン(6ml)に溶かした後、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(35mg, 0.29mmol)を加え、-78°C冷却下クロロギ酸トリクロロメチル(86mg, 0.44mmol)を加えた後、1時間かけて-20°Cまで昇温した。この反応液に、25%アンモニア水(1ml)を滴下し、3時間かけて室温まで昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-カルバモイル-D-エリスロースフィンゴシン(0.15g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.82-0.93 (m, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.13-1.52 (m, 22H), 1.43

(s, 9H), 1.92-2.09(m, 2H), 3.77(bs, 1H), 4.05-4.30(m, 3H), 4.62-4.85(bs, 3H), 5.38(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.65(dt, J=15.4, 6.6Hz, 1H)

【0163】ここで得られた化合物(0.13g, 0.24mmol)をテトラヒドロフラン(1.2ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、2.0ml)を加え、同温度下6時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-カルバモイル-D-エリスロースフィンゴシン(0.15g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.88(t, J=6.4Hz, 3H), 1.05-1.42(m, 22H), 1.44(s, 9H), 1.95-2.11(m, 2H), 2.73(bs, 1H), 3.86(bs, 1H), 4.04-4.18(m, 2H), 4.34(dd, J=6.0, 11.5Hz, 1H), 4.67(bs, 2H), 4.89(bs, 1H), 5.48(dd, J=6.6, 15.0Hz, 1H), 5.74(dt, J=15.0, 6.0Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e: 443(M+H)⁺ C₂₄H₄₆N₂O₅(442)

【0164】実施例9 5

実施例9 4の方法と同様にして実施例9 5の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.86(t, J=6.4Hz, 3H), 1.11-1.48(m, 22H), 1.41(s, 9H), 1.92-2.10(m, 2H), 3.17(bs, 1H), 3.87(m, 1H), 4.05-4.42(m, 5H), 5.00(d, J=8.3Hz, 1H), 5.47(dd, J=6.4, 15.4Hz, 1H), 5.66(bs, 1H), 5.72(dt, J=15.4, 6.3Hz, 1H), 7.19(d, J=5.9Hz, 2H), 8.52(d, J=5.9Hz, 2H)

MS(SIMS)m/e: 534(M+H)⁺ C₃₀H₅₁N₃O₅(533)

【0165】実施例9 6

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-カルバモイル-D-エリスロースフィンゴシン(20mg)に、氷冷下トリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び濃縮した。残留物に4M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.5ml)を加え、減圧下で濃縮し、1-O-カルバモイル-D-エリスロースフィンゴシン塩酸塩(12mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.84(t, J=6.4Hz, 3H), 1.08-1.43(m, 22H), 1.93-2.11(m, 2H), 3.37(m, 1H), 4.10(dd, J=8.9, 12.0Hz, 1H), 4.29(dd, J=3.4, 12.0Hz, 1H), 4.41(m, 1H), 5.39(dd, J=6.2, 15.2Hz, 1H), 5.83(dt, J=15.2, 6.8Hz, 1H)

MS(SIMS)m/e: 343(M+H)⁺ C₁₉H₃₈N₂O₃(342)

【0166】実施例9 7, 9 8

実施例9 6の方法と同様にして実施例9 7及び9 8の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。実施例9 7の化合物

¹H-NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ(ppm): 0.79(t, J=6.2Hz, 3H), 1.00-1.42(m, 22H), 1.88-2.06(m, 2H), 3.37(m, 1H), 4.13(m, 1H), 4.22-4.40(m, 2H), 4.50(bs, 2H), 5.35(dd, J=6.4,

15.3Hz, 1H), 5.79(dt, J=15.3, 6.8Hz, 1H), 7.89(d, J=5.4Hz, 2H), 8.64(d, J=5.4Hz, 2H)

MS(SIMS)m/e: 434(M+H)⁺ C₂₅H₄₃N₃O₃(433)

【0167】実施例9 8の化合物

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.03-1.42(m, 22H), 1.88-2.07(m, 2H), 3.53(m, 1H), 4.20-4.60(m, 3H), 5.41(dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 5.28(dt, J=15.4, 6.8Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.97(d, J=7.2Hz, 1H)

MS(CI)m/e: 453(M+H)⁺ C₂₅H₄₁ClN₂O₃(452)

【0168】実施例9 9

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロースフィンゴシン(46mg)に、氷冷下トリフルオロ酢酸(1ml)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応混合物は減圧下濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフランに溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(15mg)とN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(19mg)を加え、氷冷下トリエチルアミン(35mg)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21mg)のクロロホルム(1ml)溶液を加え、室温に昇温しながら3時間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-3-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロースフィンゴシン(25mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): -0.01(s, 3H), 0.02(s, 3H), 0.86(t, J=6.8Hz, 3H), 0.88(s, 9H), 1.10-1.50(m, 22H), 1.42(s, 9H), 1.88-2.02(m, 2H), 3.67(dd, J=5.5, 16.8Hz, 1H), 3.82(dd, J=6.3, 16.8Hz, 1H), 4.06-4.28(m, 4H), 4.34(d, J=6.2Hz, 2H), 5.09(bt, 1H), 5.38(dd, J=6.1, 15.3Hz, 1H), 5.50-5.75(m, 2H), 6.35(d, J=7.2Hz, 1H), 7.19(d, J=5.9Hz, 2H), 8.53(d, J=5.9Hz, 2H)

【0169】ここで得られた化合物(22mg)をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶かし、氷冷下フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン1M溶液、0.5ml)を加えた後、同温度下4時間、次いで室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロースフィンゴシン(17mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 0.87(t, J=6.4Hz, 3H), 1.10-1.48(m, 22H), 1.42(s, 9H), 1.91-2.10(m, 2H), 3.28(bs, 1H), 3.63-3.86(m, 2H), 4.04-4.40(m, 6H), 5.30(bt, 1H), 5.4

5(dd, J=5. 7, 15. 4Hz, 1H), 5. 74(dt, J=15. 4, 5. 7Hz, 1H), 5. 87(t, J=6. 1Hz, 1H), 6. 78(d, J=6. 8Hz, 1H), 7. 13-7. 23(m, 2H), 8. 49-8. 59(m, 2H)

MS (SIMS) m/e : 591(M+H)⁺ C₃₂H₅₄N₄O₆ (590)

【0170】実施例100

氷冷下、2-N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(12mg)にトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、同温度下30分間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び濃縮した。残留物に4M塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮した後、残留物を薄層クロマトグラフィーで精製し、2-N-グリシル-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(8mg)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 88(t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 19-1. 41(m, 22H), 1. 98-2. 07(m, 2H), 3. 69-3. 83(m, 2H), 3. 93(m, 1H), 4. 16-4. 28(m, 2H), 4. 43(m, 1H), 4. 46(d, J=17. 9Hz, 1H), 4. 65(d, J=17. 9Hz, 1H), 5. 47(dd, J=6. 4, 15. 3Hz, 1H), 5. 77(dt, J=15. 3, 6. 7Hz, 1H), 8. 05(d, J=6. 0Hz, 2H), 8. 74(d, J=6. 0Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 491(M+H)⁺ C₂₇H₄₆N₄O₄ (490)

【0171】実施例101, 102

実施例100の方法と同様にして実施例101及び102の化合物を製造した。各化合物の¹H-NMRスペクトル、マススペクトル等の物理化学データーを示す。

実施例101の化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 85(t, J=6. 4Hz, 3H), 1. 12-1. 47(m, 22H), 1. 39(s, 3H), 1. 42(s, 9H), 1. 47(s, 3H), 1. 89-2. 08(m, 2H), 3. 91(bs, 1H), 4. 05-4. 38(m, 6H), 5. 08(s, 1H), 5. 42(dd, J=6. 1, 15. 4Hz, 1H), 5. 72(dt, J=15. 4, 6. 1Hz, 1H), 5. 93(t, J=6. 0Hz, 1H), 6. 83(d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 19(d, J=5. 9Hz, 2H), 8. 50(d, J=5. 9Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 619(M+H)⁺ C₃₄H₅₈N₄O₆ (618)

【0172】実施例102の化合物

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0. 85(t, J=6. 3Hz, 3H), 1. 10-1. 40(m, 22H), 1. 43(s, 3H), 1. 48(s, 3H), 1. 85-2. 02(m, 2H), 3. 85-4. 10(m, 3H), 4. 28-4. 50(m, 3H), 5. 36(dd, J=4. 2, 1. 5. 0Hz, 1H), 5. 89(dt, J=15. 0, 6. 3Hz, 1H), 7. 85(d, J=6. 1Hz, 2H), 7. 92(d, J=5. 7Hz, 1H), 8. 12(d, J=7. 1Hz, 1H), 8. 27(bs, 3H), 8. 82(d, J=5. 7Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 519(M+H)⁺ C₂₉H₅₀N₄O₄ (518)

【0173】実施例103

2-N-(tert-ブトキシカルボニル)-1-O-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニル]-D-エリスロ-スフィンゴシン(65mg, 0.11mmol)を氷冷し、トリフルオロ酢酸(1mL)を加え、同温度下1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物にエタノールを加え、再び濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(1mL)に溶かし、氷冷下トリエチルアミン(23mg, 0.23mmol)を加え、次いで塩化グリオキシル酸エチル(14mg, 0.1mmol)を滴下し、同温度下2時間

攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(1'S, 2'R, r 3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]-3-ヘプタデセニル]オキサミド酸エチルエステル(23mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0. 87(t, J=6. 2Hz, 3H), 1. 10-1. 42(m, 22H), 1. 36(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 90-2. 10(m, 2H), 3. 00(bs, 1H), 4. 12-4. 48(m, 8H), 5. 40-5. 58(m, 2H), 5. 76(dt, J=15. 2, 6. 5Hz, 1H), 7. 19(d, J=5. 6Hz, 2H), 7. 53(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 52(d, J=5. 6Hz, 2H)

MS (SIMS) m/e : 534(M+H)⁺ C₂₉H₄₇N₃O₆ (533)

【0174】実施例104

(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]-3-ヘプタデセニル]オキサミド酸エチルエステル(実施例103の化合物)(18mg, 0.034mmol)をメタノール(1.5mL)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合溶媒に溶かし、2M水酸化ナトリウム水を加え、室温で45分間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、pH4.0に調整した後、減圧下濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノールの混合溶媒で抽出した後、不溶物をろ過して除いたろ液を減圧下濃縮し、(1'S, 2'R, 3'E)-N-[2-ヒドロキシ-1-[(4-ピリジル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]-3-ヘプタデセニル]オキサミド酸(10mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0. 85(t, J=6. 9Hz, 3H), 1. 05-1. 46(m, 22H), 1. 85-2. 02(m, 2H), 3. 86-4. 11(m, 3H), 4. 26-4. 45(m, 3H), 5. 30(bt, 1H), 5. 35(dd, J=6. 3, 15. 4Hz, 1H), 5. 56(dt, J=15. 4, 6. 8Hz, 1H), 7. 69(bs, 2H), 7. 92(d, J=5. 9Hz, 1H), 8. 54(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 73(bs, 2H), 13. 40(bs, 1H)

MS (SIMS) m/e : 507(M+H)⁺ C₂₇H₄₃N₃O₆ (505)

【0175】試験例 [中性スフィンゴミエリナーゼ阻害試験]

(酵素調製) スフィンゴミエリナーゼの酵素源としてラット大脳を用い、ミクロソーム画分を以下の様に調製した。10匹のウイスター雄性ラット(4週齢)を断頭後、全脳を摘出した。更に小脳を除去し、予め4℃に冷却したバッファーA(10%ショ糖、20mM Hepes-KOH(pH7.4)、20unit/mLアプロチニン、0.1mM PMSF、10μg/mLロイペプチド)120mLを加え、4℃冷却下、ホモジナイザーを用いて、脳細胞を破碎した。次に細胞破碎液を4℃冷却下、600×g、10分間の遠心分離を行い、その上清を更に12,000×gで15分間の遠心分離を行った。最後に得られた上清を100,000×gで60分間の超遠心分離を行い、その沈殿物をミクロソーム画分とした。この画分を更に、バッファーB(10%ショ糖、20mM Hepes-KOH(pH7.4)、40unit/mLアプロチニン、0.2mM PMSF、20μg/mLロイペプチド)5mLに再懸濁し、-80℃で凍結保存し、使用時にバッファーC(20mM Hepes-KOH(pH7.4)-2 mM MgCl₂)で蛋白質濃度

2mg/mlになるように調整した。

(基質溶液の調製) 26.5mgのスフィンゴミエリン(牛、脳; シグマ社製)を10w/v%トリトンX 375μlで溶解後、バッファーC 14.6mlを添加してスフィンゴミエリン溶液とした。新たに、400μlのN-メチル-¹⁴C-スフィンゴミエリン(牛、48mCi/mmol, 25μCi/ml; アマシャム社製)の溶媒を乾固し、残渣をエタノール50μlに再度溶解し、前述の12mlのスフィンゴミエリン溶液を加え、基質溶液とした。

(試験方法) スフィンゴミエリナーゼ反応は、検体のジメチルスルホキシド溶液10μl、バッファーD (20mM Hepes-KOH(pH7.4)-2 mM MgCl₂、0.08w/v%トリトンX) 70μl

1、酵素溶液10μl、基質溶液 10μlを混合後、37°C、3時間インキュベーションすることにより行った。反応終了後、クロロホルム：メタノール(2:1, v/v)を500μl加えて抽出操作を施し、得られた水層より150μlを2mlのアクアゾール2と混和して、反応生成物である¹⁴C-ホスホリルコリンを測定した。スフィンゴミエリナーゼ活性は酵素無添加の場合の測定値を差し引いた値として計算した。

【0176】その結果を表2に示した。

【0177】

【表2】

表2

| 実施例 | IC ₅₀ (μM) | 実施例 | IC ₅₀ (μM) |
|-----|-----------------------|-----|-----------------------|
| 1 | 3.7 | 38 | 5.5 |
| 3 | 4.9 | 42 | 6.7 |
| 4 | 4.1 | 43 | 1.8 |
| 7 | 7.9 | 55 | 6.8 |
| 8 | 3.7 | 59 | 6.6 |
| 9 | 2.0 | 60 | 4.6 |
| 10 | 6.2 | 84 | 3.5 |
| 12 | 3.9 | 65 | 4.9 |
| 13 | 5.0 | 66 | 6.1 |
| 14 | 2.1 | 68 | 5.8 |
| 15 | 3.6 | 75 | 2.9 |
| 16 | 8.4 | 76 | 5.4 |
| 17 | 1.0 | 77 | 4.7 |
| 18 | 7.1 | 80 | 2.0 |
| 20 | 7.0 | 81 | 8.7 |
| 21 | 8.2 | 82 | 1.6 |
| 22 | 0.8 | 83 | 1.1 |
| 23 | 1.2 | 84 | 8.5 |
| 24 | 1.8 | 86 | 2.1 |
| 25 | 6.9 | 87 | 1.9 |
| 26 | 0.6 | 88 | 5.3 |
| 27 | 3.7 | 90 | 2.0 |
| 28 | 8.9 | 91 | 5.0 |
| 29 | 2.3 | 92 | 3.6 |
| 30 | 1.7 | 93 | 4.3 |
| 31 | 7.4 | | |
| 33 | 8.5 | | |
| 35 | 6.2 | | |

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 31/275
31/41
31/416

識別記号

F I

A 6 1 K 31/275
31/41
31/416

「マーク」(参考)

| | | | |
|---------|---------|---------|--------|
| 31/4164 | | 31/4164 | |
| 31/426 | | 31/426 | |
| 31/433 | | 31/433 | |
| 31/4402 | | 31/4402 | |
| 31/4406 | | 31/4406 | |
| 31/4409 | | 31/4409 | |
| 31/47 | | 31/47 | |
| 31/4965 | | 31/4965 | |
| 31/5375 | | 31/5375 | |
| A 6 1 P | 3/04 | A 6 1 P | 3/04 |
| | 3/10 | | 3/10 |
| | 9/10 | | 9/10 |
| | 1 0 1 | | 1 0 1 |
| 13/12 | | 13/12 | |
| 25/14 | | 25/14 | |
| 25/16 | | 25/16 | |
| 25/28 | | 25/28 | |
| 29/00 | | 29/00 | |
| 35/00 | | 35/00 | |
| 37/00 | | 37/00 | |
| 43/00 | 1 1 1 | 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 C | 271/16 | C 0 7 C | 271/16 |
| | 271/18 | | 271/18 |
| | 271/20 | | 271/20 |
| | 271/22 | | 271/22 |
| | 271/28 | | 271/28 |
| | 275/20 | | 275/20 |
| | 275/42 | | 275/42 |
| | 311/53 | | 311/53 |
| | 323/43 | | 323/43 |
| C 0 7 D | 213/36 | C 0 7 D | 213/36 |
| | 213/75 | | 213/75 |
| | 215/38 | | 215/38 |
| | 231/56 | | 231/56 |
| | 233/64 | 1 0 5 | 233/64 |
| | 241/20 | | 241/20 |
| | 257/04 | | 257/04 |
| | 277/48 | | 277/48 |
| | 285/135 | | 295/12 |
| | 295/12 | | 285/12 |
| | | | Z |
| | | | 1 0 5 |
| | | | C |
| | | | Z |
| | | | F |

(72)発明者 合田 賢一
大阪府豊中市神州町2-55-2 F

(72)発明者 田口 稔
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内